

**INSTITUTO DE PSICOLOGIA – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento**

**Kae Leopoldo**

Estudo computacional da integração de sinais de cones e bastonetes em células  
bipolares retinianas

**São Paulo**  
**2021**

**INSTITUTO DE PSICOLOGIA – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento**

Estudo computacional da integração de sinais de cones e bastonetes em células  
bipolares retinianas

(versão corrigida)

**Doutorando:** Kae Leopoldo

**Orientadora:** Profa. Dra. Christina Joselevitch

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da  
Universidade de São Paulo como parte dos requisitos  
para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

**São Paulo**  
**2021**

**NOME:** Kae Leopoldo

**TÍTULO:** Estudo computacional da integração de sinais de cones e bastonetes em células bipolares retinianas

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

**Aprovado em:**

**Banca Examinadora:**

**Prof(a). Dr(a).** \_\_\_\_\_

**Instituição** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

**Prof(a). Dr(a).** \_\_\_\_\_

**Instituição** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

**Prof(a). Dr(a).** \_\_\_\_\_

**Instituição** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

**Prof(a). Dr(a).** \_\_\_\_\_

**Instituição** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

**Prof(a). Dr(a).** \_\_\_\_\_

**Instituição** \_\_\_\_\_ **Assinatura** \_\_\_\_\_

*“it is ambition enough to be employed as an under-labourer in clearing the ground a little, and removing some of the rubbish that lies in the way to knowledge”*

**John Locke**

## **Agradecimentos**

Muita gente me apoiou durante todo o período. Sou grato por isso.

Agradeço à minha mãe e bisavó, pelas conversas que temos. Agradeço à minha vó, pelas conversas que tínhamos.

Deixo um salve aos amigos que já me ouviram dizer “não sinto saudades tuas, pois estou sempre contigo”.

Em especial, agradeço à Chris, pela orientação e pelo exemplo.

Esse estudo recebeu fomento da FAPESP (2010/16469-0), CNPq (469797/2014-2) e CAPES. Agradeço também a essas agências.

## Sumário

<b>Lista de figuras e tabelas.....</b>	<b>1</b>
<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>2</b>
<b>Publicações e prêmios resultantes desse trabalho .....</b>	<b>3</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>5</b>
<b>Capítulo 1 - A neurociência computacional no estudo dos processos cognitivos..</b>	<b>6</b>
1.1. Resumo e abstract .....	6
1.2. Introdução .....	7
1.3. Bases filosóficas do estudo da cognição.....	8
1.4. Abordagens mais recentes para o estudo da cognição.....	11
1.5. O cérebro computacional.....	14
1.6. Os três níveis de compreensão de Marr.....	15
1.7. Os níveis de Marr no estudo da cognição.....	17
1.8. O sistema visual como modelo para o estudo da cognição .....	18
1.9. Considerações finais .....	21
<b>Capítulo 2 – Considerações sobre a integração sináptica .....</b>	<b>23</b>
2.1. Resumo .....	23
2.2. Introdução .....	23
2.3. Fatores que regulam a comunicação neuronal.....	24
2.4. Modelos e métodos para o estudo da comunicação neuronal.....	25
2.5. Como casos particulares informam sobre princípios universais .....	26
<b>Capítulo 3 – A integração de sinais de cones e bastonetes por células bipolares retinianas .....</b>	<b>28</b>
3.1. Introdução.....	28
3.2. Convergência de sinapses de mesmo tipo .....	31
3.3. Convergência de sinapses de tipos diferentes.....	35
<b>Capítulo 4 – Voltage-dependent K<sup>+</sup> currents speed up and stabilize rod-driven responses throughout growth .....</b>	<b>39</b>
4.1. Abstract, abbreviations and highlights .....	39
4.2. Introduction .....	41
4.3. Methods .....	42
4.3.1. <i>Geometry and biophysics</i> .....	42
4.3.2. <i>Synaptic and voltage-gated currents</i> .....	44
4.3.3. <i>Simulations</i> .....	46
4.3.4. <i>Data Analysis</i> .....	48
4.4. Results .....	48
4.4.1. <i>The dendritic tree dominates bipolar cell input resistance and resting membrane potential</i> .....	48
4.4.2. <i>Dendritic length and rod convergence control rod-driven response amplitudes</i> .....	52
4.4.3. <i>Rod convergence controls the gain of the rod:ON mBC synapse</i> .....	54

4.4.4. <i>Dendritic voltage-gated K<sup>+</sup> currents stabilize ON mBC response amplitudes throughout growth</i> .....	57
4.4.5. <i>Voltage-gated K<sup>+</sup> currents accelerate ON mBC responses</i> .....	62
4.5. Discussion.....	65
4.5.1. <i>Dendritic voltage-gated K<sup>+</sup> channels are one of many gain control mechanisms in the rod pathway</i> .....	65
4.5.2. <i>Implications for the ageing brain</i> .....	66
<b>Capítulo 5 – Discussão e Conclusão</b> .....	<b>68</b>
<b>Referências</b> .....	<b>71</b>

## Lista de figuras e tabelas

### Capítulo 3 – A integração de sinais de cones e bastonetes por células bipolares retinianas

Figura 1. Corte sagital do olho humano. ....	30
Figura 2. Organização das células bipolares na retina de mamíferos.....	31
Figura 3. Respostas eletrofisiológicas de células bipolares.....	32
Figura 4. Contatos sinápticos da BC de bastonetes murina.....	33
Figura 5. Desenho esquemático da resposta à luz da BC ON .....	34
Figura 6. Simulação da sinapse entre bastonetes e uma BC ON genérica .....	35
Figura 7. BCs da retina do peixe dourado e suas terminações na IPL .....	37
Figura 8. Árvores dendríticas de BCs ON de entrada mista do peixe dourado.....	38

### Capítulo 4 – Voltage-dependent $K^+$ currents speed up and stabilize rod-driven responses throughout growth in a computational model of a retinal bipolar cell

Figure 1. Schematic representation of the ON mBC model and its synapses .....	44
Table 1. ON mBC compartments .....	45
Table 2. Biophysical properties of modeled neurons .....	45
Table 3. Biophysical properties of the modeled ON mBCs at rest. ....	47
Table 4. Dendritic length and degree of convergence of goldfish ON mBCs throughout growth.....	48
Figure 2. Dendritic growth and degree of rod convergence influence resting membrane potential and input resistance.....	50
Figure 3. Changes in ON mBC membrane potential in response to maximal rod hyperpolarization.....	53
Figure 4. Growth and convergence change ON mBC membrane potential and response amplitudes.....	56
Figure 5. Effects of voltage-dependent $K^+$ currents on responses to hyperpolarization of one rod.....	58
Figure 6. Dendritic voltage-dependent $K^+$ currents decrease differences in resting membrane potential and input resistance.....	59
Figure 7. Voltage-dependent $K^+$ currents stabilize the gain of the rod: ON mBC synapse throughout growth.....	60
Figure 8. Voltage-dependent $K^+$ currents stabilize half-maximal response amplitude and slope throughout dendritic growth.....	63
Figure 9. Voltage-dependent $K^+$ currents increase and stabilize BC response speed throughout growth .....	64



## Lista de abreviaturas

### Capítulo 3

- BC* – célula bipolar (bipolar cell)  
*EAAT5* – Excitatory amino acid transporter 5  
*IPL* – Camada plexiforme interna (Inner plexiform layer)  
*INL* – Camada nuclear interna (Inner nuclear layer)  
*mb1* – célula bipolar de entrada mista tipo 1  
*mb2* – célula bipolar de entrada mista tipo 2  
*mb3* – célula bipolar de entrada mista tipo 3  
*mGluR6* – Metabotropic glutamate receptor 6  
*ONL* – Camada nuclear externa (Outer nuclear layer)  
*OPL* – Camada plexiforme externa (Outer plexiform layer)  
*ON rBC* – ON rod bipolar cell  
*rBC* – Rod bipolar cell  
*ON mBC* – ON mixed-input bipolar cell  
*RGC* – Retinal ganglion cell  
*TRPM1* – Transient receptor potential subfamily M member 1

### Capítulo 4

- $C_m$  - specific membrane capacitance (pF/ $\mu\text{m}^2$ )  
 $C$  - capacitance (pF)  
 $EC_{50}$  - magnitude of pre-synaptic (photoreceptor) depolarization needed for half-maximal response amplitude (mV)  
 $E_{\text{rod}}$  - reversal potential of the rod-driven current (mV)  
 $E_{\text{cone}}$  - reversal potential of the cone-driven current (mV)  
 $g_{\text{cone}}$  - cone-driven conductance density (pS/ $\mu\text{m}^2$ )  
 $G_{\text{cone}}$  - cone-driven conductance (pS)  
 $g_{\text{pas}}$  - passive conductance density (pS/ $\mu\text{m}^2$ )  
 $G_{\text{pas}}$  - passive conductance (pS)  
 $g_{\text{rod}}$  - rod-driven conductance density (pS/ $\mu\text{m}^2$ )  
 $I_{\text{cone}}$  - cone-driven current (pA)  
 $I_{\text{KV}}$  - voltage-dependent  $\text{K}^+$  current (pA)

$I_{pas}$  - passive current (pA)

$I_{rod}$  - rod-driven current (pA)

$L_{dend}$  - length of the primary dendrites ( $\mu\text{m}$ )

ON mBC - depolarizing mixed-input bipolar cell

$R_a$  - cytoplasmic resistivity ( $\Omega\cdot\text{cm}^2$ )

$R_{in}$  - input resistance ( $\text{G}\Omega$ )

$V_{pre}$  - pre-synaptic (photoreceptor) membrane potential (mV)

$V_{rest}$  - resting membrane potential (mV)

$V_{light}$  - membrane potential during a light-evoked response (mV)

## **Publicações e Prêmios resultantes desse trabalho**

### **1. Resumos Publicados em Anais de Congressos**

Leopoldo, K.; Joselevitch, C. *Psicologia Cognitiva e Neurociências: conjunturas teóricas no estudo da percepção e cognição*. 47<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Psicologia, 2017, São Paulo. Comunicações Científicas apresentadas na 47<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Psicologia. São Paulo: Sociedade Brasileira de Psicologia, 2017. v. 2017. p. 589-589.

Leopoldo, K.; Joselevitch, C. *Gain control mechanisms on a computational model of the retinal rod-driven ON bipolar cell*. XXXIII Reunião Anual da FeSBE, 2018, Campos do Jordão. Resumos da XXXIII Reunião Anual da FeSBE. São Paulo: Federação das Sociedades de Biologia Experimental, 2018 p. 1.

Leopoldo, K.; Kamermans, M; Joselevitch, C. *Dendritic voltage-gated  $K^+$  currents stabilize response amplitude and speed on a computational model of the rod-driven ON bipolar cell*. ARVO Annual Meeting, 2019, Vancouver. Investigative Ophthalmology & Visual Science. Rockville: Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2019. v. 60.

Leopoldo, K.; Kamermans, M; Joselevitch, C. Dendritic voltage-gated K<sup>+</sup> currents stabilize rod-driven responses throughout growth in a computational model of a teleost mixed-input ON bipolar cell. Society for Neuroscience – SFN meeting 2019, Chicago, EUA, 2019. v. 50.

## 2. Premiações

**Menção honrosa** por apresentação na 47<sup>a</sup> Reunião da Sociedade Brasileira de Psicologia, com o trabalho “Psicologia Cognitiva e Neurociências: Conjunturas Teóricas no Estudo da Cognição”.

**Prêmio BRAVO 2018** (primeiro lugar) por apresentação na XXXIII Reunião Anual da FeSBE, com o trabalho “*Gain control mechanisms on a computational model of the retinal rod-driven ON bipolar cell*”.

## 3. Publicações

Leopoldo, K., Joselevitch, C. (2018). A neurociência computacional no estudo dos processos cognitivos. *Psicologia USP*, 29, 40-49. (capítulo 1)

Leopoldo, K., Joselevitch, C. (2021). Considerações sobre a integração sináptica. *Manuscrito submetido para publicação no periódico Revista Neurociências*. (capítulo 2)

## Introdução

O entendimento do sistema nervoso, em si e em suas interações com o ambiente, é um tema que engloba diversas disciplinas. Essa abordagem multidisciplinar é necessária pois cada disciplina apresenta limitações técnicas e de escopo. Assim, apesar dos esforços de pesquisadores em diversas áreas do conhecimento, resta ainda muito a ser descoberto sobre o sistema nervoso. Os capítulos desta tese estão organizados de forma a apresentar essa multidisciplinaridade. As disciplinas de relevância para o presente estudo são a psicologia cognitiva, a neurociência teórica e a fisiologia.

No **capítulo 1**, faz-se uma apresentação geral, abrangendo reflexões filosóficas e metodológicas sobre a neurociência teórica e o estudo da cognição. Nesse capítulo, o papel da neurociência teórica (ou computacional) no entendimento dos processos fisiológicos e cognitivos é discutido e ilustrado sob o ponto de vista do sistema visual.

No **capítulo 2**, apresentamos aspectos gerais sobre integração sináptica no sistema nervoso, com conceitos centrais que afetam a integração das entradas sinápticas (como a morfologia do neurônio e os tipos de sinapse que ele recebe) e métodos e modelos animais utilizados para estudar a temática.

O **capítulo 3** introduz a fundamentação fisiológica do estudo, apresentando informações sobre a retina, suas diversas circuitarias, bem como especificidades das células bipolares retinianas, foco de nosso estudo.

O **capítulo 4** é um estudo computacional que analisa os efeitos de correntes dependentes de voltagem na integração de sinais de um tipo de interneurônio da retina, a célula bipolar de entrada mista.

Por fim, o **capítulo 5** apresenta considerações finais e indica possibilidades de continuação das ideias e pesquisas apresentadas.

# Capítulo 1 – A neurociência computacional no estudo dos processos cognitivos<sup>1</sup>

## 1.1. Resumo e abstract

**Resumo:** Nas últimas décadas o estudo de processos cognitivos vem sendo influenciado por duas tendências: a legitimação de diversas formas e níveis de estudo e a tentativa de integração multidisciplinar. A primeira teve grande importância na segunda metade do século XX, quando linhas de pesquisa na psicologia cognitiva e nas neurociências fortaleceram-se. Nesse sentido, destacam-se os três níveis de Marr (computacional, algorítmico e implementacional) como forma de estruturar o estudo dos processos cognitivos. A segunda tendência é mais recente e busca, apoiada na primeira, aprofundar o entendimento dos processos cognitivos em suas diversas escalas e integrar diversos paradigmas de estudos, buscando consiliência teórica. O intento deste artigo é apresentar a neurociência computacional e suas possíveis contribuições para a psicologia cognitiva, articulando, por meio dos três níveis de Marr, uma base teórica que explicita o papel de cada uma das disciplinas e as suas possíveis interações.

**Palavras-chave:** cognição, neurociência computacional, memória, aprendizado, visão.

**Abstract:** Abstract: In recent decades, the study of cognitive processes has been influenced by two tendencies: legitimation of several forms and levels of study and the attempt of multidisciplinary integration. The first had great importance in the second half of the 20th century, when research lines in cognitive psychology and neuroscience were strengthened. In this sense, Marr's three levels of analysis (computational, algorithmic, and implementation) are one way to structure the study of cognitive processes. The second tendency is more recent and, supported by the first one, seeks to deepen the understanding of cognitive processes in their different scales and to integrate several paradigms of studies in order to reach theoretical consilience. This article aims to introduce computational neuroscience and its possible contributions to cognitive

---

<sup>1</sup> Link para o artigo publicado: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-656420160172>

psychology, articulating, through Marr's three levels, a theoretical basis that explains the role of each of the disciplines and their possible interactions.

**Keywords:** cognition, computational neuroscience, memory, learning, vision.

## 1.2. Introdução

Já datam de cerca de meio século os seminários que ajudaram a moldar a pesquisa em ciências cognitivas. Neles, Noam Chomsky (1928-) argumenta que, como ponto de partida, necessita-se de modelos de cognição e comportamento dissociados de parâmetros fisiológicos ou de quaisquer outras causas físicas, muito embora estes tenham que, posteriormente, ser buscados para dar sustentação às hipóteses levantadas pelos modelos cognitivos (para uma compilação dos seminários, ver Chomsky, 2009). Esse movimento em duas etapas – modelos abstratos e busca por sustentação físico-biológica – permite que limitações técnicas não atravanquem a criação de modelos e consequente levantamento de hipóteses. Desde então, graças a avanços teóricos e tecnológicos nas neurociências, modelos abstratos gerados por psicólogos cognitivos podem buscar amparo em mecanismos fisiológicos, ganhando robustez teórica. Com isso, considerações abstratas acerca da cognição e comportamento humanos passam a ser instanciadas levando-se em conta as restrições espaço-temporais impingidas pelo sistema nervoso.

Paralelamente ao desenvolvimento das ciências cognitivas, surgem pesquisas no campo da neurociência computacional, buscando entender os mecanismos de codificação e comunicação empregados pelas circuitarias neuronais do sistema nervoso. Os avanços dessa área de pesquisa permitem, hoje, construir uma ponte mais sólida que visa à possível conexão dos diversos modelos de cognição e comportamento aos circuitos neuronais correspondentes (Eliasmith, 2007), contribuindo para o estudo das bases físicas e biológicas da cognição humana.

O objetivo deste artigo é apresentar a neurociência computacional e suas possíveis contribuições para a psicologia cognitiva, ao articular a estrutura teórica proposta por David Marr (Marr, 1982) com o estudo dos processos cognitivos por diversas disciplinas. Especificamente, buscaremos abarcar estudos da psicologia cognitiva e das circuitarias

neuronal subjacentes a tais processos cognitivos, delineando as dificuldades e os méritos de tal articulação. Para tanto, com base em pesquisas no campo da neurociência sensorial, apresentaremos propostas cujo escopo visa à construção de uma relação sólida entre a dinâmica neuronal e os processos cognitivos como um todo. Dessa maneira, esperamos contribuir para a inserção coordenada da psicologia na fértil multidisciplinaridade presente tanto nas ciências cognitivas quanto nas neurociências.

### **1.3. Bases filosóficas do estudo da cognição**

Embora na antiguidade já houvesse tentativas de dissecar os processos que permitem ao homem obter conhecimento, pensar e resolver problemas, em boa parte das civilizações antigas, incluindo na Grécia, o cérebro não era considerado responsável pelas funções mentais. A “razão” (*ratio*) era considerada parte da alma, e esta residia no coração, a despeito de filósofos como Demócrito (460-370 a.C.) e Platão (429-348 a.C.) acreditarem que a cabeça estaria relacionada com o intelecto (Finger, 1994). Mesmo Aristóteles (384-322 a.C.), um dos primeiros a tratar de aspectos psicológicos do homem, como sonhos, percepção e memória, aderiu à teoria cardiocêntrica, relegando à região cerebral a função de controlar a temperatura do coração (Clarke, 1963).

Na era moderna, René Descartes (1596-1650) propôs a distinção entre o ser pensante (*res cogitans*) e a maquinaria biológica responsável pela homeostase corpórea (*res extensa*), dissociando o corpo da mente (Descartes, 1637/2008a, 1641/2008b). Tal visão veio a ser conhecida como “dualismo”. Embora mesmo em sua época o pensamento cartesiano tenha sido contestado com base em inconsistências a respeito da integração mente-corpo (para revisão, ver Finger, 1994), este ainda permeia várias áreas da psicologia, que advogam a separação entre mente e cérebro a despeito de toda uma casuística clínica apontando para um papel proeminente não apenas do cérebro, mas também do restante do corpo, na construção daquilo que chamamos de “eu” (Damasio, 1994).

Uma contribuição assaz significativa de Descartes à filosofia e às ciências em geral, entretanto, advém do método por ele idealizado para obtenção sistemática de conhecimento (Descartes, 1637/2008a). As quatro premissas do método cartesiano, que

constituem a base estrutural das ciências modernas, são: (i) aceitar como verdade apenas o indubitável; (ii) dividir todas as questões em partes manejáveis; (iii) iniciar dos níveis mais simples para ascender aos complexos; (iv) revisar frequentemente para poder abarcar o argumento todo. Tais premissas encontram-se atualmente imbuídas no senso comum (Dutra, 2010) e quase todos os métodos aplicados ao estudo da cognição que mencionaremos nas próximas sessões utilizam-se delas, mesmo que seus resultados contrariem o dualismo cartesiano.

David Hume (1711-1776), ao dissecar o entendimento humano e, em particular, processos indutivos (generalizações) de pensamento, apontou não existir substrato puramente lógico para inferências indutivas, isto é, para generalizar conhecimentos a partir de acontecimentos particulares: no exemplo clássico, Hume aponta que não há nada que assegure o raiar do sol, muito embora tal evento ocorra desde tempos imemoriais. O fato de prevermos tal evento decorre apenas de sua recorrência, implicando na habituação do intelecto (Hume, 1748/1975). O ponto crítico da argumentação de Hume é que a indução é fundamentalmente diferente da dedução (na qual premissas corretas implicam em conclusões corretas), e necessita de memória e previsão, passíveis de erro. A despeito de Hume ser mais conhecido pelo problema que levantou do que pela solução que deu a ele, sua importância é refletida na influência que exerceu sobre outros grandes nomes da epistemologia, como Kant e Popper (Popper, 1934/2013, 2010).

Outro dos grandes trabalhos clássicos da cognição humana é o de Kant, que propôs, num verdadeiro *tour de force*, um modelo de intelecto humano que ainda hoje influencia os estudos em psicologia cognitiva (Kant, 1783/2014). Seu trabalho é considerado, dentro da filosofia, um dos maiores escrutínios do intelecto humano, pois apresenta e destaca três diferentes faculdades intelectuais que são, por sua vez, agudamente detalhadas: a sensibilidade, na qual ocorre a recepção dos objetos do mundo (presentes no tempo e no espaço); o entendimento, que aplica categorias e conceitos aos objetos dados na sensibilidade; e a razão, que modula o entendimento, permitindo o seu bom ou mau uso, o que se traduz, para o autor, em usos dentro ou fora da experiência possível (Dutra, 2010).

Até o advento da psicologia enquanto área científica, a abordagem filosófica predominou no estudo de como o ser humano pensa, e muitas linhas de pesquisa atuais remontam a problemas filosóficos: notadamente, o dualismo cartesiano é o mais



frequente. Mais recentemente, modelos que buscam ativamente integrar a cognição ao organismo e o organismo ao ambiente vêm predominando no campo das ciências cognitivas e das neurociências (para revisão, ver Damasio, 1994). Esse movimento iniciou-se na década de 1940, com o surgimento da psicologia ecológica de James J. Gibson (1904-1979) que, ao buscar correspondência entre os fenômenos perceptuais e características ambientais, tentava preencher lacunas deixadas por movimentos como a psicologia da Gestalt (Jenkins, 2008). Gibson incorporou conceitos Darwinianos ao afirmar que o ambiente (ou “nicho”) determina limitações e oportunidades ao organismo, em resposta aos quais a percepção ocorre (Gibson, 1950; Jenkins, 2008).

Desde então, várias outras teorias filosóficas dessa ordem têm se oposto frontalmente ao dualismo cartesiano, apoiando-se parcialmente nas ideias de Gibson; de especial importância para a temática aqui abordada são as teorias unidas sob a designação *embodied cognition* (Varela, Thompson, & Rosch, 1991; Wilson & Foglia, 2015). A ideia central de várias delas é o *embodiment*: o corpo e suas restrições biológicas seriam, em certa medida, determinantes do processamento cognitivo (Varela *et al.*, 1991). Uma corrente relacionada à *embodied cognition* é o enativismo, cujo argumento principal é que a percepção – e, por conseguinte, a cognição – emergem da interação entre o organismo e o ambiente, na medida em que o sujeito ativamente participa da sua construção perceptual ao atuar sobre o meio (Gangopadhyay & Kiverstein, 2009). Nessa interpretação, portanto, a cognição seria o resultado da atividade sensorial e motora do indivíduo sobre o mundo real (Wilson & Foglia, 2015).

Na história das correntes psicológicas e no desenvolvimento da psicologia do século XX, cognição é um conceito central (Benjafield, 1997; Neisser, 1967). Ao se afastarem da orientação behaviorista, cujo foco é estudar o organismo por meio de manipulações no ambiente, as primeiras linhas de pesquisa da psicologia cognitiva esforçaram-se em eliminar qualquer efeito do ambiente que não fosse a estimulação propriamente dita na cognição. No caso da percepção visual, por exemplo, predominava, antes de Gibson, um modelo linear que iniciava com a conversão de um estímulo ambiental em um ícone pela retina e prosseguia com etapas cada vez mais complexas de processamento, sem novas interações do ambiente (Neisser, 1967). Nesse sentido, Gibson foi um dos pioneiros na tentativa de reconciliar a psicologia cognitiva e o efeito constante do ambiente nos processos cognitivos (Benjafield, 1997). Decorrem de suas

considerações acerca da percepção muitas outras abordagens que tentam elaborar a relação entre os processos cognitivos e o ambiente.

Nas próximas sessões, discorreremos a respeito de metodologias que visam à integração entre a mente, enquanto tema de estudo da psicologia, e o cérebro, enquanto tema de estudo da neurofisiologia (Barlow, 1972). Apesar da importância dos temas filosóficos que perpassamos nesta sessão, o estudo atual da cognição também inclui correntes com uma agenda aparentemente mais reducionista e de caráter fortemente empírico; logo, muito da elegância sintética dos modelos filosóficos de cognição ora apresentados será substituída pela simplicidade de estudos analíticos para ampliar o conhecimento acerca de características cognitivas específicas. Com isso em mente, daremos destaque à utilidade da neurociência computacional na integração entre fenômenos psicológicos e mecanismos fisiológicos.

#### **1.4. Abordagens mais recentes para o estudo da cognição**

Atualmente, as ciências cognitivas tratam a cognição como resultado de processos de extração e processamento de informação (para uma visão geral, ver Benjafield, 1997). Informação pode ser definida de várias formas; de maneira abrangente, informação é aquilo que reduz a incerteza acerca de um evento (Neisser, 1967). Assim, quando uma pergunta é respondida, obtém-se informação, dado que alguma incerteza existente é diminuída.

Embora essa definição de cognição como processamento de informação encontre pouca oposição e esteja no cerne da revolução cognitiva do século XX (Neisser, 1967), cabe ressaltar que definições no âmbito cognitivo, por não serem palpáveis ou objetivas, devem também considerar aspectos particulares. Na maioria das ciências, por exemplo, conceitos versam sobre entidades que podem ser “*parte de*” ou “*um tipo de*”, sem sobreposição entre as categorias. Assim, diz-se que “o coração *é um tipo de* órgão”, mas não que “o órgão *faz parte de* coração”. Em muitos conceitos acerca da cognição, contudo, há sobreposição de categorias; podemos dizer que “resolver problemas *é um tipo de* raciocínio” e também que “raciocinar *faz parte de* a resolução de problemas” (Benjafield, 1997). Desse modo, é preciso salientar que o estudo da cognição obedece a

regras particulares, pois existe uma complexidade inerente à definição de conceitos que não se relacionam diretamente com um objeto palpável.

Grande parte dos trabalhos teóricos da psicologia cognitiva lida, assim, com modelos abstratos de cognição, que não se preocupam com restrições espaciais e temporais. Apesar disso, vem crescendo o número de estudos que buscam a relação entre processos cognitivos e seus correlatos neuroanatômicos, como aqueles utilizando ressonância magnética funcional (Barch *et al.*, 2013; Berman, Jonides, & Nee, 2006; Fornito, Zalesky, & Breakspear, 2015; Van Essen *et al.*, 2013). De fato, grande parte dos esforços da neuropsicologia contribui para o entendimento de tais correlatos, que possuem aplicação prática em diagnósticos psiquiátricos e tratamentos psicológicos (para uma discussão, ver Williams, 2016; Williams *et al.*, 2016). Nesse tipo de abordagem, o conceito de cognição adequa-se às restrições espaciais impostas pela anatomia do sistema nervoso.

Em paralelo à neuropsicologia, a neurociência computacional busca correlatos morfofuncionais para a cognição que, muito embora tenham efeito prático menos imediato, são igualmente importantes: eles visam entender como os processos cognitivos estão relacionados com o funcionamento das circuitarias neuronais e, mais precisamente, qual a importância de cada neurônio para o fenômeno global da cognição (Barlow, 1972). O entendimento dessa relação equaciona as restrições temporais dos processos cognitivos de maneira muito mais precisa. A pergunta geral é clara: como tais circuitos implicam na cognição? Para respondê-la, contribuições de outras áreas, como a fisiologia e as ciências da computação, devem ser levadas em conta (Churchland & Sejnowski, 1992).

Enquanto estudos fisiológicos possuem séculos de história, a ciência da computação consolidou-se no século XX como disciplina distinta da matemática (Brookshear, 2003; Newell & Simon, 1976). Em pouco tempo, avanços teóricos e tecnológicos, tanto nas ciências da computação quanto nas neurociências em geral, permitiram a analogia que aproxima o sistema nervoso de um computador, isto é, um sistema que processa informação. Desde então, modelos computacionais do funcionamento neuronal vêm sendo elaborados, em diferentes graus de abstração, buscando explicar o intuito computacional de alguma propriedade neuronal e, em muitos casos, sua consequência em termos cognitivos (Korn & Faber, 2005; Langley, Laird, & Rogers, 2009).

Nas sessões seguintes, a empreitada computacional será explicada com mais detalhes, assim como sua importância para a compreensão de processos cognitivos. Cabe, já de início, ressaltar que os resultados obtidos, tanto para as neurociências em geral quanto para a área de neurociência computacional, são muito incipientes para o objetivo último de compreender como o cérebro representa e computa estímulos. Todavia, estudos de circuitarias neuronais já se mostram úteis para a obtenção de robustez e detalhamento em diagnósticos de transtornos mentais (Williams, 2016; Williams *et al.*, 2016), consumando a validade prática desse tipo de estudo. Em especial, é preciso salientar que, dados os problemas clássicos da psicologia, que tentam compreender a complexidade do ser humano sob a égide de diversas orientações teóricas, estudos da computação neuronal estão muito distantes de um impacto revolucionário. Antes, mostram-se como férteis contribuições para a tarefa ainda fortemente qualitativa e teórica de explicar as interações do ser humano com o seu entorno.

No caso específico do processamento visual, por exemplo, ainda há uma grande trilha para se conseguir mostrar experimentalmente como uma rede de interações neuronais complexas pode dar origem a um percepto (Barlow, 1972). É a própria dificuldade desses estudos que torna tão importante a formulação de hipóteses e teorias. Assim, a contribuição à neuropsicologia feita por Luria é devida, grande parte, ao seu modelo hierárquico das unidades funcionais do cérebro (Luria, 1973).

Do mesmo modo, os postulados de Donald Olding Hebb (1904-1985) acerca da base neuronal da memória e aprendizagem tiveram um grande impacto nas neurociências em geral (Hebb, 1944/2002). Hebb organizou sua teoria em três postulados: (i) o primeiro deles propõe que dois neurônios passam por alterações metabólicas e/ou estruturais quando seus padrões de ativação estão correlacionados, visando à facilitação da comunicação entre estes neurônios; (ii) o segundo postulado propõe que neurônios que possuem atividades correlacionadas formam um conjunto de células (“*cell-assembly*”) que possuem conexão funcional; (iii) o terceiro postulado apresenta a ativação temporalmente concatenada de vários conjuntos de células, chamada de sequência de fase (“*phase sequence*”), como o próprio fluxo do pensamento (Crick & Koch, 1990; Hebb, 1944/2002). A partir disso, muitos estudos experimentais e teóricos vêm corroborando, revisando e expandindo o trabalho, em grande medida teórico e qualitativo, de Hebb

(Bliss & Lomo, 1973; Brown, Kairiss & Keenan, 1990; Caporale & Dan, 2008; Crick & Koch, 1990; Kolb, 2003; Lechner & Byrne, 1998).

### **1.5. O cérebro computacional**

Tratar o sistema nervoso como um sistema que computa informação tem se mostrado uma abordagem fértil e heurística (Churchland & Sejnowski, 1988, 1992; Eliasmith, 2007). Para realizar suas operações, o sistema nervoso precisa converter os sinais do ambiente em seu próprio código interno, estruturado em mudanças do potencial elétrico dos neurônios através de fluxos iônicos. No sistema visual, por exemplo, os fotorreceptores da retina convertem o sinal luminoso em sinal elétrico: um fóton é, assim, “computado”. Todavia, o processamento da informação visual, mesmo em suas primeiras etapas, é complexo; isso é muito claro quando pondera-se que, embora fotorreceptores computem fótons, o que o ser humano vê são entidades visuais muito mais complexas e, de fato, um indivíduo é incapaz de dizer a quantidade de fótons presente nas coisas que vê (Field, Sampath, & Rieke, 2005; Hecht, Shlaer, & Pirenne, 1942).

Nesse sentido, a proposta de um “cérebro computacional” deve estabelecer, com certa precisão, a natureza da computação feita pelo sistema nervoso. Churchland e Sejnowski (1992) reformulam esse inquérito da seguinte maneira: “*Quando pode um sistema físico ser chamado de computador?*”. Em meio a cautelosas considerações, a pergunta é respondida indicando que um computador é um sistema que recebe algum tipo de sinal (um conjunto de dados), que converte e representa por meio de um código, executa operações determinadas e finitas sobre esse código – mudando suas configurações físicas – e gera, por fim, um resultado que pode ser associado ao sinal originalmente recebido.

Essa premissa cria uma área de pesquisa que lida com a complexidade do sistema nervoso e de suas computações. Como é natural de qualquer sistema biológico, são necessários diversos níveis de análise para caracterizar algum processo que ocorre no sistema nervoso. Em uma abordagem biológica, a biologia celular, a fisiologia e a anatomia estudam, em diversas escalas, a função e a estrutura do sistema de interesse. Em uma abordagem computacional, é recomendável também a distinção de níveis para obter

mais clareza sobre o sistema estudado. A sessão seguinte apresenta os níveis de análise propostos por David Marr (1945-1980), que organizam o estudo computacional do cérebro e podem, em certo sentido, abarcar modelos de cognição gerais.

### **1.6. Os três níveis de compreensão de Marr**

Buscando sistematizar as formas por meio das quais pode-se compreender sistemas que processam informação, Marr (1982) utilizou como modelo o sistema visual, em um paradigma computacional, e propôs que a caracterização completa deste sistema ocorreria em três níveis: o *computacional*, o *algorítmico* e o *implementacional*. Originalmente, a apresentação desses níveis buscou formalizar as diferentes vertentes para o estudo de um sistema que processa informação – como o sistema nervoso – e delinear um espaço para abordagens que focassem justamente na parte mais abstrata deste sistema: a informação em si (Marr & Poggio, 1976). Os “três níveis de Marr”, abordados em detalhes a seguir, são ainda hoje utilizados nas neurociências (Hardcastle & Hardcastle, 2015; Johnson, 2016; Peebles & Cooper, 2015).

*O nível computacional* se refere, basicamente, à função global do sistema (visão, audição, tomada de decisão etc.) estudado. Os processos e rotinas neuronais que ocorrem continuamente no sistema nervoso exercem uma função na interação do organismo com o ambiente. A todo momento, observamos o entorno e nossos olhos focam-se em uma amostra pequena das possibilidades visuais. O próprio foco visual, assim como as suas constantes mudanças, exige o controle de processos cognitivos atencionais, conscientes ou não (Dehaene & Naccache, 2001), e de rotinas de ajuste da musculatura dos olhos e do pescoço (Land, 2006; Westheimer & Blair, 1975). Uma caracterização desses fenômenos, no nível computacional, precisa levar em conta as tarefas visuais executadas e a informação extraída a partir de tais tarefas. Assim, não é tarefa do sistema visual contar e transmitir a quantidade de fótons que recai em cada fotorreceptor a cada momento. Antes, muito do que é feito nas primeiras etapas de processamento visual é a avaliação de contraste, isto é, das diferenças de luminância de uma porção da cena visual em relação à outra (para uma discussão, ver Barlow, 1972). A partir dessa informação inicial, circuitos visuais secundários e integrativos no cérebro constroem uma análise do entorno, transmitida a centros volitivos e motores para a tomada de decisão atencional e execução

voluntária de movimentos oculares. No sistema visual, portanto, entender qual é o tipo de informação extraída é essencial para compreender a tarefa e função dos processos visuais (Cavanagh, 2011; Pinker, 1985).

*O nível do algoritmo* se refere ao *modus operandi* do sistema estudado, ou seja, aquilo que o sistema faz para cumprir sua função. De modo geral, um algoritmo é definido, nas ciências da computação, como um método determinístico e finito (Blass & Gurevich, 2003), cujo intuito é solucionar um problema explícito. Para uma tarefa especificada, o algoritmo delinea, clara e exhaustivamente, todas as etapas computacionais que deverão ocorrer para finalizá-la. A caracterização algorítmica do sistema nervoso deve levar em conta, portanto, a estruturação e a metodologia das etapas computacionais. No sistema visual, essa caracterização algorítmica está fortemente presente em estudos que visam entender como diferentes células da retina ou do cérebro respondem preferencialmente a diferentes características do estímulo visual (Gollisch & Meister, 2010; Hubel & Wiesel, 1963; Masland, 2012a).

*O nível da implementação*, por fim, refere-se às estruturas físicas envolvidas em determinada função. São elas que executam os algoritmos necessários para a execução das tarefas daquele sistema. Sendo uma entidade física, qualquer sistema que processe informação deve estar instanciado no tempo e no espaço. A exemplo, um computador digital é implementado, de maneira geral, de forma a possuir uma unidade de processamento e uma unidade de memória. Entender como ocorre o procedimento de mudança dos estados físicos do processador e da memória de tal computador a partir de determinados dados de entrada é entender como ele implementa fisicamente os algoritmos que devem ser executados para dar continuidade a uma desejada computação. A partir disso, pode-se adquirir entendimento das estruturas do computador e da relação entre elas. No sistema visual, o entendimento da implementação é parte essencial dos estudos que visam compreender a estrutura do sistema nervoso, por meio, por exemplo, de análises morfológicas (Masland, 2011, 2012a).

## **1.7. Os níveis de Marr no estudo da cognição**

Em uma primeira análise, os modelos gerados pela psicologia cognitiva parecem encaixar-se confortavelmente no nível de caracterização computacional de Marr, posto que salientam a função, sem atentar para a estrutura que os instancia. Todavia, a completa redução é problemática, pois caracterizações da psicologia cognitiva possuem escopo e metodologias distintas das disciplinas que estudam o processamento de informação em um paradigma quantitativo. A definição de “computação” é, para Marr, muito mais matemática do que qualitativa: grande parte de seus esforços, por exemplo, foi empregada no estudo das implicações da relação entre sinal e ruído para o processamento de informação (Marr, 1982).

De fato, a abordagem de Marr foi bastante criticada por seus contemporâneos, e seu próprio surgimento ocorreu em oposição à teoria da percepção ecológica de Gibson (1950, 1986), embora incorporando vários de seus conceitos em seu nível computacional (Warren, 2012). Enquanto para Gibson a percepção objetiva, em última instância, realizar *contato com o exterior* ao apreender informação sobre ele, para Marr, a função primeira da percepção é criar uma *representação interna* do mundo exterior (Warren, 2012). Sob o ponto de vista dos estudos enativistas da cognição, de grande impacto na psicologia cognitiva contemporânea, é possível considerar que a teoria de Marr serviu de contraponto à proposta de Gibson e, de certa forma, permitiu o aprimoramento de uma abordagem ecológica para os processos cognitivos (Gangopadhyay & Kiverstein, 2009).

Assim, a despeito das críticas sofridas, a abordagem computacional de Marr à cognição prosseguiu e influenciou muitas correntes da psicologia cognitiva. De fato, ela é a única entre as teorias mais influentes da atualidade acerca da percepção visual (que incluem a Gestalt e a percepção ecológica) que oferece a possibilidade de modelagem formal (Richards, 2012). Um dos pontos de grande atração da abordagem computacional é que, como salienta Marr (1982), é mais fácil e instrutivo compreender um algoritmo sabendo qual a computação por ele exercida do que analisando apenas a sua instanciação física (em suas palavras, “*é impossível compreender o voo das aves apenas através da observação das suas penas*”).

Como existe certa independência entre os níveis, diversos algoritmos podem potencialmente exercer determinada computação, e estes algoritmos podem, por sua vez, ser implementados de diversas maneiras. Logo, é possível analisar cada nível de maneira relativamente desconexa dos outros; entretanto, a ampla compreensão dos sistemas



estudados só é possível por meio de estratégias de pesquisa que busquem a análise de todos os níveis.

Ao contrário dos modelos da psicologia cognitiva, o estudo dos circuitos neuronais abrange fortemente os níveis do algoritmo e da implementação, e isso é devido, em grande medida, à formulação e à menor escala dos problemas que tais estudos tentam solucionar. Como ficará claro na próxima sessão, os avanços no entendimento de sistemas sensoriais, principalmente a visão, proporcionados por tais estudos são, de fato, a maior parte do conhecimento científico adquirido na área (Cavanagh, 2011). Abordaremos a seguir os tipos de estudos que podem ser feitos no nível computacional levando-se em conta o grau de abstração espaço-temporal e restrições físico-matemáticas adotadas pelos modelos da psicologia cognitiva e da neurociência computacional.

### **1.8. O sistema visual como modelo para o estudo da cognição**

No conjunto das tarefas realizadas pelo sistema nervoso, as mais bem entendidas são aquelas que se encontram nas primeiras etapas da apreensão sensorial (Rodieck, 1998). Entre os sentidos, a visão possui duas características essenciais para entender a utilidade de uma base computacional para a cognição. A primeira delas é que, ao contrário dos outros sentidos, o processamento da informação visual acontece inteiramente no sistema nervoso central (Ames & Nesbett, 1981). Isso torna a visão mais próxima de tarefas cognitivas complexas realizadas, em grande medida, sem a participação do sistema nervoso periférico (Cavanagh, 2011). O segundo ponto é que a visão é um dos sentidos mais bem caracterizados experimentalmente; o grande arcabouço de estudos na área permite consiliência teórica, resultando em maior rigor nas propostas que buscam integrar o conhecimento adquirido dentro de paradigmas de pesquisa distintos. Assim, uma base computacional para a visão e cognições visuais tem grande possibilidade de ser refutada ou corroborada (Cavanagh, 2011; Marr, 1982; Torben-Nielsen & Stiefel, 2010).

Uma descrição pertinente da visão deve levar em conta duas grandes tarefas que o sistema visual desempenha: *mensuração* e *inferência* (Cavanagh, 2011; Marr, 1982; Tsao & Livingstone, 2008). Por *mensuração*, caracterizam-se as etapas de extração de informação visual, levando-se em conta toda a pletora de neurônios visuais (são mais de

sessenta tipos apenas na retina, ver Masland, 2012a), com campos receptivos distintos, otimizados para extrair diferentes informações do campo visual. Nesse sentido, ao apresentar modelos que contribuem para o entendimento de processos de mensuração visual, a neurociência computacional pode contribuir para a compreensão do sistema visual nos três níveis de Marr. A exemplo, há uma série de estudos utilizando modelos computacionais para compreender a absorção de fótons por fotorreceptores em ambientes luminosos nos quais a quantidade de luz é muito baixa (Hamer, Nicholas, Tranchina, Liebman, & Lamb, 2003; Lamb & Pugh, 2006; Lyubarsky & Pugh, 1996), ou estudos analisando a integração dessas absorções por neurônios pós-receptorais (Berntson, Smith, & Taylor, 2004; Lipin, Smith, & Taylor, 2010).

No estudo da visão no nível neuronal, há uma miríade de trabalhos combinando técnicas de morfologia, fisiologia e modelagem computacional para investigar como células amácrinas da retina geram seletividade à direção do movimento nos seus parceiros pós-sinápticos (Masland, 2012b; Taylor & Smith, 2012; Tukker, Taylor, & Smith, 2004). As evidências morfológicas e eletrofisiológicas dão uma explicação geral do fenômeno de seletividade à direção (Taylor, He, Levick, & Vaney, 2000; Taylor & Smith, 2012), mas o modelo computacional permite uma caracterização mais rica e de caráter preditivo, e não apenas descritiva (Stuart, Spruston, & Häusser, 2007).

A outra grande tarefa realizada pelo sistema visual é a de *inferência*, e esta relaciona-se a processos de classificação de perceptos, como a separação entre figura e fundo e mais uma quantia de processos relacionados à categorização, cuja complexidade ainda dificulta a obtenção de conhecimento não especulativo e próximo de uma implementação neuronal. Nesse sentido, a inferência está caracterizada fundamentalmente nos níveis computacional e algorítmicos de Marr e é campo de estudo quase exclusivo da psicologia. Recentemente, contudo, contribuições de outros paradigmas de pesquisa têm ganhado relevância. Na tarefa de reconhecimento de faces, por exemplo, o uso de redes neurais (“*deep convolutional neural networks*”) permite que computadores eletrônicos, após uma bateria intensiva de treinos e correções, consigam reconhecer faces tão bem quanto um ser humano (Kriegeskorte, 2015).

Até o momento, o estudo das tarefas de mensuração tem sido o mais diretamente frutífero para o entendimento dos mecanismos de funcionamento do sistema nervoso, e isso deve-se à maior tangibilidade do problema: é consideravelmente mais fácil isolar as

variáveis que permitem a análise pertinente de como o sistema visual processa níveis de luz e contraste do que isolar as variáveis que permitem ao ser humano, por meio de computações multimodais do sistema nervoso, realizar a tarefa de ver um objeto e proferir corretamente seu nome (Baars, 2002; Cavanagh, 2011; Pylyshyn, 1999).

Os parâmetros de inferência e mensuração, portanto, parecem caracterizar as computações visuais de maneira suficiente, ao menos em suas primeiras etapas. Tal como no caso da visão, podem-se encontrar parâmetros que contabilizem determinado processo cognitivo e que englobem, de forma conjunta, os três níveis de Marr. Na realidade, não existe, em princípio, nenhuma restrição que impeça o uso destes mesmos conceitos na descrição de outros processos cognitivos. De fato, mensuração e inferência associam-se a estudos acerca das propriedades estatísticas das computações neuronais que, seja para um neurônio ou para todo o organismo, parecem utilizar probabilidades e expectativas para responder a determinados estímulos e, portanto, guiar o comportamento (Geisler, 2008; Rao, Olshausen, & Lewicki, 2002). Nesse sentido, a estatística bayesiana provê uma sólida teoria quantitativa para esses estudos e, devido a estes componentes probabilísticos e à constante atualização de expectativas, o termo “cérebro bayesiano” é utilizado para nomear pesquisas que buscam propriedades estatísticas nas computações neuronais (Doya, 2007; Friston, 2012; Knill & Pouget, 2004).

Assim, pelos tópicos delineados nesta sessão, o sistema visual possui caráter pioneiro na integração multidisciplinar dentro das neurociências e ciências cognitivas. No estudo da visão, os três níveis de Marr estão consolidados e a interação entre eles é incentivada. Para os grandes problemas teóricos no campo da psicologia, esse é um exemplo frutífero de integração multidisciplinar.

## **1.9. Considerações finais**

Neste artigo, buscamos apresentar um panorama teórico cujo intento é delinear e convergir, de maneira organizada, diversas formas de estudar processos cognitivos. Para a psicologia, isso é de suma importância, pois suas linhas de pesquisa podem se beneficiar de conhecimentos gerados por pesquisadores em diversos campos das neurociências e das ciências cognitivas.

Nesse sentido, apresentamos o conceito de processamento de informação, que, a partir da virada cognitiva do século XX (Miller, 2003; Neisser, 1967), apresenta-se como um fator central do estudo da cognição. Introduzimos também as ideias da percepção ecológica (Gibson, 1986; Neisser, 1967; Pinker, 1985) e da *embodied cognition* (Anderson, 2003; Varela *et al.*, 1991; Wilson & Foglia, 2015), correntes que postulam a interdependência entre percepção, corpo e ambiente. A partir da apresentação desses conceitos, à luz da teoria de Marr discutimos ser possível aproximar o funcionamento do sistema nervoso com o de um computador, que nada mais é do que uma entidade física que processa informação acerca do ambiente. Embora o desempenho de computadores esteja delimitado a condições específicas e não esteja perto da versatilidade e adaptabilidade do sistema nervoso dos vertebrados, a analogia ainda sustenta sua validade para a análise de processos cognitivos.

Acreditamos que a complexidade da cognição humana continua, em muitos aspectos, ainda intangível. Todavia, o estudo estruturado dos mecanismos computacionais da cognição, instanciados nos neurônios e em suas circuitarias, permite entender como processos cognitivos ocorrem no sistema nervoso, ainda que de maneira incipiente. Esse conhecimento tem consequências práticas imediatas, sendo uma das mais importantes a consistência diagnóstica de transtornos mentais (Williams, 2016). Ainda, entender o sistema nervoso como um sistema complexo que executa rapidamente tarefas de grande dificuldade enfraquece um velho paradigma de pesquisa que trata o cérebro como um conglomerado de neurotransmissores, devido à falta de tecnologias para estudar o funcionamento do cérebro em ação (Fenno, Yizhar, & Deisseroth, 2011; Tye & Deisseroth, 2012). Dessa maneira, não é apenas a concentração e localização de neurotransmissores que afeta os processos cognitivos, mas sim uma complexa gama de computações nas quais neurotransmissores são um dos muitos fatores de modulação.

Os três níveis de Marr (computacional, algorítmico e implementacional) salientam o lugar de diferentes linhas de pesquisa no estudo do processamento de informação pelo sistema nervoso, podendo ser utilizados no estudo da cognição. Num contexto multidisciplinar, estruturar a contribuição de diferentes áreas do conhecimento é de grande valia, e os níveis de Marr têm esse intento; a divisão em três níveis é uma forma de se estudar o sistema nervoso e não necessariamente a forma como este é realmente estruturado. Assim, a aplicação dos níveis de Marr não deve ser entendida como uma

prescrição delimitadora, mas antes como uma primeira aproximação (para uma discussão, ver Coltheart, 2010; McClamrock, 1991). Na escrita deste manuscrito, não nos comprometemos a dizer que os níveis de Marr são a maneira como um sistema fisiológico que processa informação deve, exclusivamente, ser dividido. Antes, acreditamos que essa divisão, em muitos sentidos arbitrária, é uma boa aproximação de sistemas complexos, tal como o sistema nervoso, e é capaz de prover uma estrutura metodológica útil para a pesquisa empírica.

Embora seja importante apresentar e legitimar diversas linhas de pesquisa para o estudo da cognição, ressaltamos que a multidisciplinaridade só ocorre quando há interação entre elas. Assim, mesmo que exista, para um dado processo cognitivo, caracterizações nos três níveis, ele só estará satisfatoriamente descrito quando for feita a relação entre eles, e a psicologia cognitiva pode ter um papel vital nesse processo de convergência multidisciplinar e consistência teórica.

## Capítulo 2 – Considerações sobre integração sináptica<sup>2</sup>

### 2.1. Resumo

A integração sináptica é a maneira através da qual neurônios processam múltiplas entradas. Ela não representa uma simples “soma” de sinais elétricos, mas apresenta capacidades computacionais complexas e finamente balanceadas. Aqui, abordamos desde alguns conceitos centrais envolvidos na integração pós-sináptica de sinais (como interação sináptica e geometria celular) até técnicas e abordagens metodológicas (como as eletrofisiológicas e computacionais) que pautam a pesquisa científica do tema. Por fim, discutimos como pesquisas sobre integração sináptica em sistemas e organismos específicos podem ser comparadas e extrapoladas na busca de princípios universais que governam a comunicação celular no sistema nervoso.

**Unitermos:** integração sináptica; neurônio; processamento de informação

### 2.2. Introdução

Processos perceptuais, cognitivos e volitivos resultam da interação entre neurônios e da maneira como estes processam informação. A comunicação neuronal, entretanto, é ainda pouco compreendida. Um exemplo notório é o sistema visual: embora saiba-se muito sobre o processamento visual da retina ao córtex, existem diversas incógnitas acerca da interação neuronal já na primeira sinapse retiniana, e certamente ao longo de toda a via visual (Gollisch & Meister, 2010). Essas incógnitas advêm da complexidade dos mecanismos pré- e pós-sinápticos subjacentes à neurotransmissão. Nesse ensaio, concentramo-nos nos fatores que influenciam a integração pós-sináptica de sinais, e nas metodologias de estudo destes.

---

<sup>2</sup> Artigo submetido para publicação na Revista Neurociências (UNIFESP)

### **2.3. Fatores que regulam a comunicação neuronal**

O comportamento complexo de vertebrados é consequência da atividade orquestrada dos neurônios que compõem seu sistema nervoso. A comunicação neuronal apresenta intrincadas interações, que regulam desde a apreensão sensorial dos estímulos ambientais até a execução de respostas motoras. Apesar de grande avanço no conhecimento do funcionamento do sistema nervoso, o código neural utilizado para transmitir informação ainda é pouco entendido (Jazayeri & Afraz, 2017). Todavia, não basta apenas uma formulação computacional sobre o tema. Faz-se necessária uma ampla compreensão, em termos biológicos, das estratégias de comunicação neuronal que embasam a complexidade de um organismo – em termos fisiológicos, morfológicos, e mesmo comportamentais. Nesse sentido, um longo histórico de estudos tenta conectar processos perceptuais, cognitivos e volitivos à estrutura e função das unidades de processamento de informação do sistema nervoso, os neurônios (para uma recapitulação, ver Barlow, 1972).

A quantidade, qualidade e localização das entradas sinápticas para um determinado neurônio regulam a sua excitabilidade. Um neurônio cortical, por exemplo, pode receber milhares de sinapses (Hawkins & Ahmad, 2016) ao longo dos dendritos, corpo celular e mesmo axônio. Cada uma delas influencia as respostas da célula aos padrões de estimulação que esta recebe, alterando a probabilidade de geração de potenciais de ação. A interação entre as entradas sinápticas pode ser sinérgica ou antagonista, dependendo do tipo e posição de cada sinapse. A exemplo, muitos neurônios corticais recebem sinapses inibitórias em seus corpos celulares, que antagonizam tonicamente o sinal excitatório de entradas dendríticas.

A geometria celular é outro fator de importância para a integração pós-sináptica de sinais (Roth & Hausser, 2001). A morfologia da árvore dendrítica dita o quanto um sinal sináptico decai até chegar ao soma e à zona de disparo; o sinal oriundo de sinapses mais distantes sofre maior atenuação do que o de sinapses mais próximas do corpo celular (Rall, 1962b). Além da distância da sinapse até o soma, também o diâmetro dos dendritos influencia a transmissão eletrotônica de potenciais, uma vez que este determina a resistência do processo dendrítico à passagem de corrente (Magee, 2000; Rall, 1962a). Assim, embora a eletrotonicidade seja a regra em células não neuronais, que possuem morfologia simples (Hamill, Marty, Neher, Sakmann, & Sigworth, 1981), a geometria complexa da maioria dos neurônios é fator crucial na sua integração de sinais. Isso é

verdade mesmo para neurônios considerados relativamente pequenos, como o caso de neurônios retinianos, que também podem apresentar considerável decaimento de sinal ao longo de suas estruturas dendríticas, intensificado pela distribuição heterogênea de condutâncias iônicas (Leopoldo, 2017).

Neurônios possuem, ainda, mecanismos intrínsecos para modular sua amplitude e cinética de resposta. A atividade sincronizada de canais de sódio e potássio dependentes de voltagem localizados ao longo da membrana axonal, por exemplo, gera o potencial de ação e permite assim a amplificação e propagação de sinais ao longo do axônio (que pode chegar a metros) com perda mínima de amplitude (Hodgkin & Huxley, 1952). Canais dependentes de voltagem também são encontrados no soma, dendritos e terminais, variando em seletividade e permeabilidade iônicas e faixas de ativação e inativação (Hille, 2001) e conferindo, assim, uma ampla faixa de modulação das respostas neuronais.

#### **2.4. Modelos e métodos para o estudo da comunicação neuronal**

Como os fatores que influenciam a integração pós-sináptica de sinais são diversos e variam com o tipo neuronal, são necessários modelos experimentais diferentes para sua compreensão. Exemplos clássicos são o estudo de estruturas mais acessíveis e experimentalmente tratáveis do que o neocórtex, como a junção neuromuscular e a retina, ou ainda o uso de variados modelos animais para o estudo da relação entre sinais neuronais e o comportamento, como o *zebrafish* e o camundongo, e mesmo invertebrados, como a lesma-do-mar, *C. elegans* e *Drosophila* (Hawkins, Abrams, Carew, & Kandel, 1983; Ribeiro, Camargos, de Souza, & Teixeira, 2013). Esses últimos são muito úteis para o estudo de mecanismos ubíquos, como canais dependentes de voltagem (Hodgkin & Huxley, 1952), enquanto modelos vertebrados são necessários para desvendar aspectos mais específicos da interação neuronal.

Há também diversos métodos complementares para o estudo da forma e função neuronal. Técnicas de microscopia, por exemplo, possibilitam caracterizar a estrutura detalhada de um neurônio e de suas sinapses, fornecendo *insights* valiosos acerca de seu funcionamento (para exemplos, ver Zenisek, Steyer, & Almers, 2000; Behrens, Schubert, Haverkamp, Euler, & Berens, 2016). Técnicas de eletrofisiologia e biologia molecular permitem a caracterização moléculas e genes envolvidos na comunicação sináptica, como



canais de membrana, receptores sinápticos e transportadores iônicos (Beech & Barnes, 1989; Puthussery et al., 2014; Arriza, Eliasof, Kavanaugh, & Amara, 1997). Por fim, no âmbito teórico, o uso de modelos matemáticos que ignoram a estrutura física do neurônio e focam somente em sua função (McCulloch & Pitts, 1943), ou o uso de modelos computacionais morfológica- e biofísicamente detalhados, que tratam o neurônio como um conjunto de cabos pelos quais um sinal elétrico se propaga (Rall, 1962b), também contribuem para o avanço do entendimento do sistema nervoso.

## **2.5. Como casos particulares informam sobre princípios universais**

A integração sináptica é finamente balanceada ao longo de cada neurônio, e pequenas mudanças em seus aspectos temporais e espaciais podem acarretar transformações fundamentais no processamento de informação (Magee, 2000), incidindo, conseqüentemente, em toda a complexidade comportamental do organismo. Para entender essa dinâmica, é possível, por exemplo, analisar diferenças entre o processamento de estímulos visuais desde a primeira sinapse retiniana até o córtex cerebral em um mesmo organismo (Larderet et al., 2017). Outra possibilidade é a análise de diferenças funcionais entre neurônios equivalentes de diferentes modelos animais (Euler, Haverkamp, Schubert, & Baden, 2014).

Comparações feitas em uma única espécie são especialmente instrutivas para estudar os mecanismos responsáveis pela emergência de aspectos perceptuais e comportamentais ao longo da cadeia de processamento de informação do sistema nervoso. Já a análise de diferentes espécies animais permite, além disso, estabelecer relações entre fatores ecológicos, comportamentais e propriedades espécie-específicas. O estudo dessa relação entre ambiente e organismo permite, por fim, entender mais precisamente qual a função (a “tarefa computacional”) desempenhada por um determinado sistema neuronal (Marr, 1974).

Com estes tipos de estudo, tem sido possível dar um substrato biológico para processos comportamentais e perceptuais extremamente complexos. Um exemplo particularmente instrutivo é o fenômeno da constância de cores, definida como a capacidade do sistema visual de compensar na percepção de cores a composição espectral

da luz ambiente. É através deste mecanismo que, por exemplo, uma camiseta “branca”<sup>\*</sup> é percebida como “branca” tanto em um consultório médico iluminado por lâmpadas fluorescentes (que possuem alta emissão em comprimentos de onda curtos e médios, que percebemos como tons de “azul” e “verde”, respectivamente) quanto ao pôr do sol, quando a composição da luz ambiente é rica em comprimentos de onda longos (que percebemos como “laranjas” e “vermelhos”). Em grande medida, esse processo é resultado das interações entre os fotorreceptores (cones) e interneurônios (células horizontais) que interagem na primeira camada sináptica retiniana (Vanleeuwen, Joselevitch, Fahrenfort, & Kamermans, 2007). Este exemplo particular extraído do sistema visual exemplifica a ideia mais universal de que a integração da comunicação de bilhões de neurônios é essencial para processos complexos que ocorrem no organismo (Hebb, 1949). Notoriamente, isso não se deve a algum conceito obscuro extraído depois da computação de trilhões de sinapses: ao contrário, cada sinapse conta e insere uma contribuição para o fenômeno computacional mais amplo; seja a visão, seja qualquer outra função complexa.

---

<sup>\*</sup> As cores não são propriedades dos objetos, mas sim uma interpretação do nosso cérebro a partir da informação oferecida pela retina sobre a atividade relativa dos diferentes tipos espectrais de fotorreceptores (24). Uma camiseta “branca”, portanto, só é percebida como “branca” pelo ser humano. Outras espécies contendo outros tipos de fotorreceptores podem perceber a mesma camiseta como possuindo outra cor.

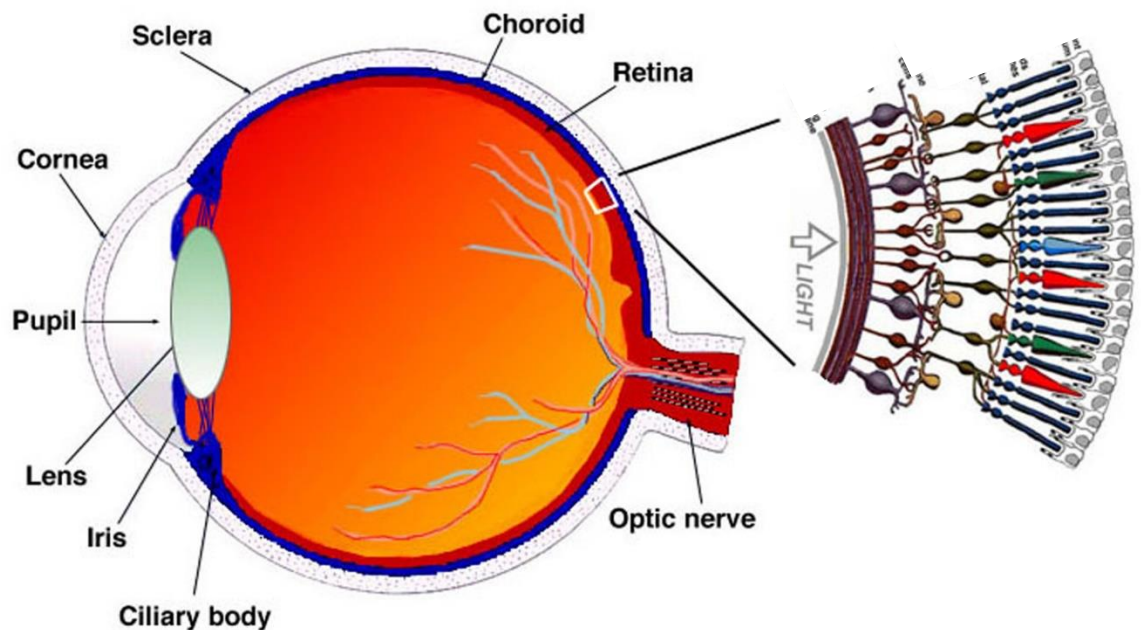
## Capítulo 3 – Considerações sobre o estudo da integração de sinais de cones e bastonetes em células bipolares retinianas

### 3.1. Introdução

Como a retina é uma das partes mais compreendidas do sistema nervoso central em termos de fisiologia e estrutura (**Figura 1**), neurônios retinianos constituem modelos úteis para o estudo das computações neuronais (Gollisch & Meister, 2010). Além disso, a estrutura da retina é preservada em espécies de classes distintas (Saito, Kondo, & Toyoda, 1979; Falk, 1988; Joselevitch & Kamermans, 2009), possibilitando a utilização de mamíferos, aves e peixes como modelos experimentais. Há, portanto, um grande corpo de literatura científica acerca das características estruturais e funcionais dos neurônios retinianos destas três classes animais.

Nosso interesse reside na célula bipolar (*BC*, do inglês *bipolar cell*), neurônio de segunda ordem que integra o sinal de diversos tipos de fotorreceptores e transmite a informação visual processada para as células ganglionares, que, por sua vez, formam o nervo óptico e a saída da retina para regiões mais centrais do encéfalo (**Figura 2**; Euler et al., 2014). Há vários tipos morfológicos de células bipolares (*BCs*); cada um destes extrai, integra e transmite adiante informação acerca de diferentes características de uma cena visual (Euler et al., 2014). A retina, assim, utiliza-se de processamento paralelo de informação através de vias que se iniciam nas *BCs*, visando garantir rapidez e eficiência na transmissão visual (Wassle, 2004; Joselevitch & Kamermans, 2009).

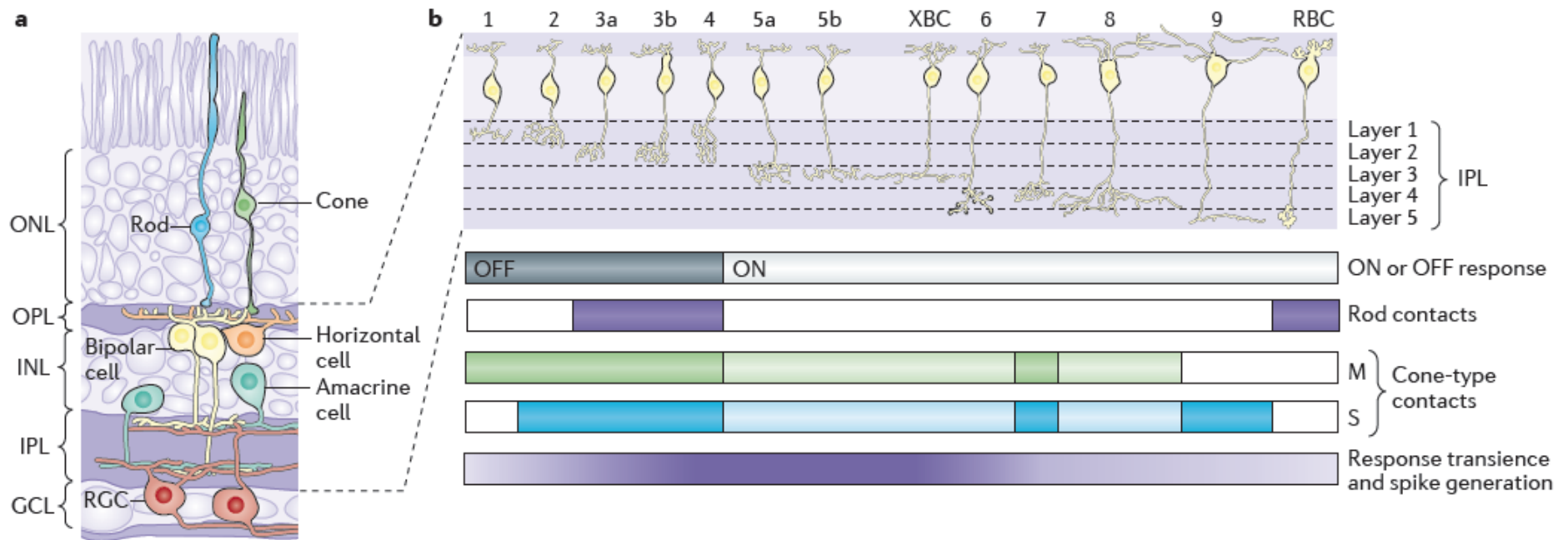
Esta variedade morfológica traduz-se, também, em especificidades funcionais. *BCs* podem ser subdivididas em duas grandes categorias: células *ON* e *OFF* (Werblin & Dowling, 1969; Wassle, 2004; Euler, Haverkamp, Schubert, & Baden, 2014), que despolarizam ou hiperpolarizam à luz, respectivamente, e estratificam em diferentes sublâminas da camada plexiforme interna (**Figura 2B**). As características de resposta destas duas classes celulares são consequência dos receptores de glutamato expressos em seus dendritos. *BCs OFF* possuem receptores do tipo AMPA e cainato (DeVries, 2000; Brandstatter & Hack, 2001; Borghuis, Looger, Tomita, & Demb, 2014; Puthussery et al., 2014), que são ionotrópicos. Para tais *BCs*, um estímulo luminoso no centro de seu campo receptivo fecha esses receptores e gera uma hiperpolarização (**Figura 3**, painel branco). Já *BCs ON* possuem receptores metabotrópicos (Nakajima et al., 1993; Vardi & Morigiwa, 1997; Vardi, Duvoisin, Wu, & Sterling, 2000), que na ausência de glutamato levam à abertura de canais iônicos do tipo TRPM1 na membrana das *BCs* (Shen et al., 2009; Koike et al., 2010), despolarizando-as (**Figura 3**, painel cinza).



**Figura 1. Corte sagital do olho humano.**

Após atravessar a córnea (*cornea*), a pupila (*pupil*) e a lente (*lens*), raios luminosos são focalizados no fundo do olho, onde se encontra a retina; a informação luminosa processada é então enviada para outras regiões do sistema nervoso central através do nervo óptico (*optic nerve*). A estrutura neuronal da retina, organizada em camadas e ilustrada à direita, será elaborada na **Figura 2**. **Fonte:** adaptado de Kolb (2011); *Webvision*. Imagem com licença CC BY 4.0.

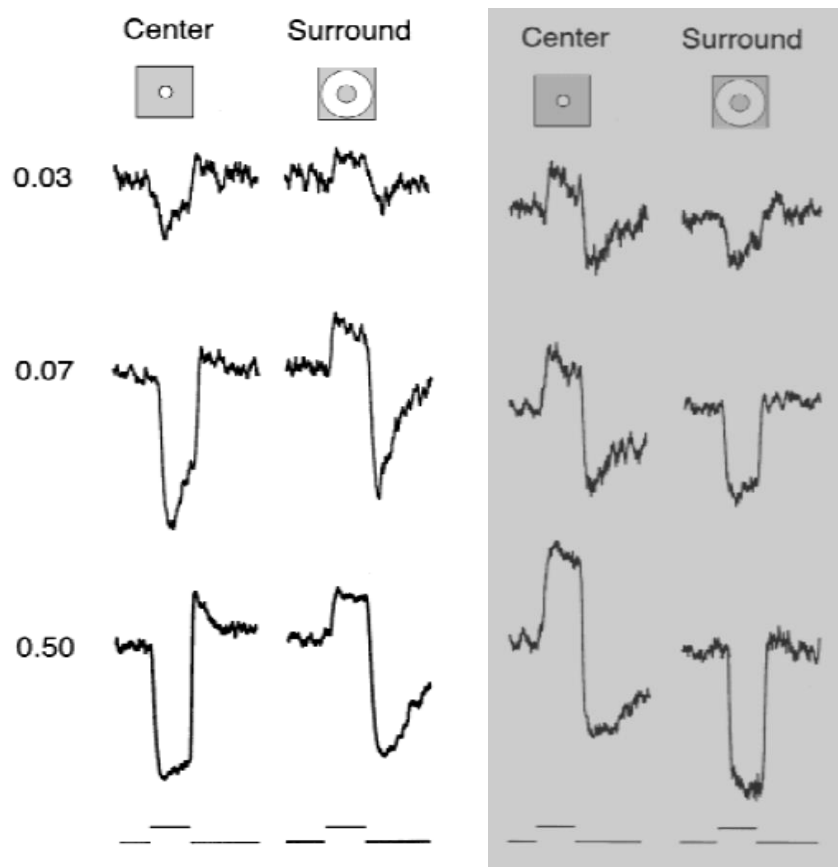
Além da diversidade morfológica e fisiológica, *BCs* também podem ser classificadas de acordo com seus padrões de conectividade sináptica (Euler et al., 2014; Behrens, Schubert, Haverkamp, Euler, & Berens, 2016): (i) *BCs* que contatam apenas cones, (ii) *BCs* que contatam apenas bastonetes e (iii) *BCs* de entrada mista, que recebem entrada de ambos os fotorreceptores (Sherry & Yazulla, 1993; Euler & Wassle, 1995; Ghosh, Bujan, Haverkamp, Feigenspan, & Wassle, 2004). Embora *BCs* de entrada mista tenham sido descritas originalmente na retina de peixes teleósteos (Scholes & Morris, 1973; Scholes, 1975; Ishida, Stell, & Lightfoot, 1980), sabe-se na atualidade que diversos tipos de *BCs ON* e *OFF* de mamíferos recebem entradas de cones e de bastonetes concomitantemente (**Figura 2B**; Ghosh et al., 2004; Mataruga, Kremmer, & Muller, 2007; Haverkamp et al., 2008; Behrens et al., 2016).



**Figura 2. Organização das células bipolares na retina de mamíferos.**

(A) Desenho esquemático de uma secção transversal da retina, organizada em três camadas nucleares (*INL*: camada nuclear interna; *ONL*: camada nuclear externa; *GCL*: camada de células ganglionares) e duas camadas sinápticas (*IPL*: camada plexiforme interna; *OPL*: camada plexiforme externa). A transdução do estímulo visual inicia-se nos fotorreceptores, cones (Cone) e bastonetes (Rod), que se comunicam com a célula bipolar (Bipolar cell) e célula horizontal (Horizontal cell). A informação contida no sinal dos fotorreceptores segue das BCs para as células amácrinas (Amacrine cell) e ganglionares (RGC) que, por fim, enviam o sinal retiniano ao tálamo através de potenciais de ação. (B) **Topo**: Morfologia dos 12 tipos de BC ligadas a cones e da BC ligada a bastonetes (ON rBC) da retina murina, organizadas de acordo com a estratificação de seus terminais sinápticos na IPL.

(B) **Embaixo**: Os padrões de resposta à luz destas BCs podem ser divididos em ON ou OFF (ver **Figura 3**), e algumas das BCs que contatam majoritariamente cones também fazem sinapse com bastonetes. Como a retina de camundongos apresenta dois tipos fisiológicos de cone (M e S), há BCs que contatam preferencialmente um ou outro destes tipos, mas a grande maioria contata os dois. Em termos de rapidez de resposta, BCs que estratificam nas porções mais centrais da IPL são mais transientes, e podem gerar potenciais de ação. **Fonte**: Euler et al.(2014). Imagem reproduzida com permissão da Springer Nature.



**Figura 3. Respostas eletrofisiológicas de células bipolares.**

**Esquerda (painel branco):** Respostas (em mV) de uma *BC OFF* de *Ambystoma tigrinum* para estimulação luminosa do centro (*center*) e periferia (*surround*) de seu campo receptivo com contrastes de luminosidade crescentes (valores de contraste à esquerda dos traços).

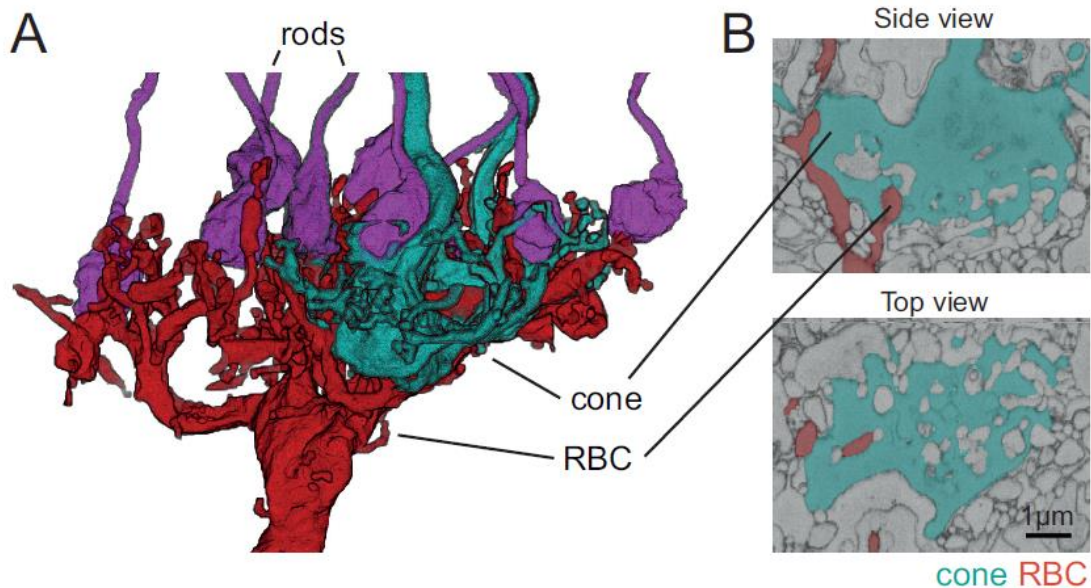
**Direita (painel cinza):** Respostas de uma *BC ON* de *Ambystoma tigrinum* para mesma estimulação em (A). **Fonte:** Fahey & Burkhardt (2003). *Com permissão da Cambridge University Press.*

De fato, *BCs* de entrada mista aparentam ser a norma, ao passo que as *BCs* que recebem apenas um tipo de entrada sináptica compõem a exceção. Descreveremos, nas próximas seções, as implicações que a convergência de sinapses de mesmo tipo ou de tipos diferentes pode ter no processamento de informação neuronal, com enfoque nas células bipolares de peixes e mamíferos.

### 3.2 Convergência de sinapses de mesmo tipo

Em mamíferos, *BCs* ligadas a bastonetes (*rBCs*, do inglês *rod bipolar cells*) são do tipo *ON* e expressam em seus dendritos mGluR6, um receptor metabotrópico de glutamato do tipo III (Nakajima et al., 1993; Vardi & Morigiwa, 1997; Vardi et al., 2000). Descobriu-se recentemente que estes neurônios também fazem algumas poucas sinapses com cones

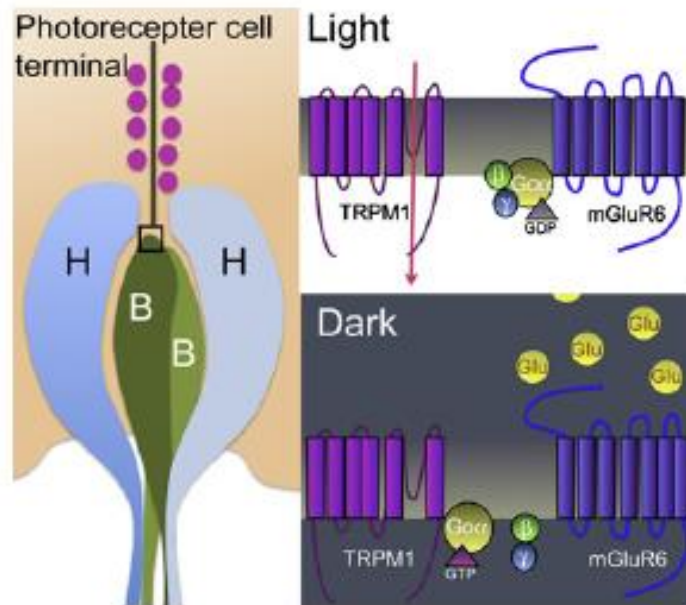
(Figura 4; Behrens et al., 2016). Assim, os sinais de ambos os fotorreceptores são mediados pelo mesmo tipo de condutância, o que constitui um problema para o processamento da informação luminosa advinda dos cones, como explicado a seguir.



**Figura 4. Contatos sinápticos da BC de bastonetes murina.**

- (A) Reconstrução tridimensional dos dendritos de uma *BC* ligada a bastonetes (*RBC*, do inglês *rod bipolar cell*, em vermelho) e dos terminais sinápticos de um cone (verde) e de bastonetes (*rods*, em roxo).
- (B) Secção ultrafina de retina processada para microscopia eletrônica e utilizada para criar a imagem em (A). A imagem superior mostra uma vista sagital de uma sinapse entre a *RBC* em (A), em vermelho, e um cone, em verde. A imagem inferior apresenta uma vista coronal da mesma sinapse da imagem superior. **Fonte:** Behrens *et al.* (2016). *Imagem com licença CC BY 2.0.*

No escuro, cones e bastonetes estão despolarizados e liberam glutamato tonicamente (Werblin & Dowling, 1969; Thoreson, 2007; Jackman et al., 2009). A absorção de fótons por estes neurônios causa hiperpolarização do seu potencial de membrana e reduz, assim, a quantidade de glutamato presente na fenda sináptica. Moléculas de glutamato ligam-se então com menor frequência ao receptor mGluR6 das *rBCs*, diminuindo a inibição que esse receptor exerce sobre os canais TRPM1 das mesmas células. Estes canais se abrem, permitindo a entrada de cátions e consequente despolarização das *rBCs* (Figura 5).



**Figura 5. Desenho esquemático da resposta à luz da BC ON.**

**Esquerda:** esquema geral da sinapse entre fotorreceptores e células bipolares (B) e horizontais (H).

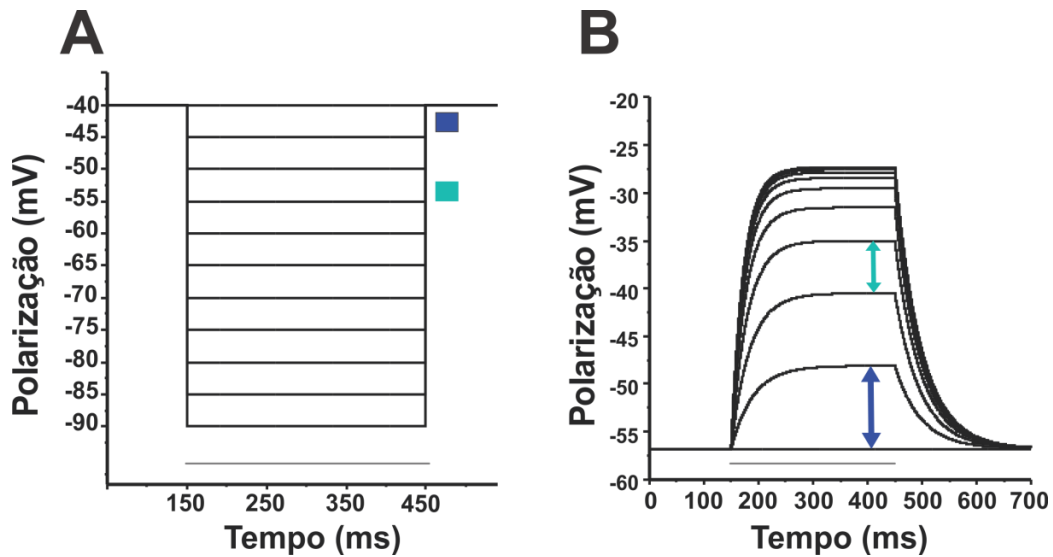
**Direita:** Configuração do receptor mGluR6 e do canal TRPM1 na luz (topo) e no escuro (embaixo). Na luz, os receptores mGluR6 não estão ligados a glutamato e deixam de inibir os canais TRPM1, permitindo a entrada de cátions. A ausência de luz permite a liberação tônica de glutamato pelos fotorreceptores, ativando a cascata bioquímica do mGluR6 e mantendo os canais TRPM1 fechados. **Fonte:** Koike *et al.* (2010). *Imagem reproduzida com permissão de Elsevier.*

Em níveis escotópicos, apenas os bastonetes comandam o potencial de membrana das *rBCs*, pois estes são mais sensíveis à luz do que cones. Conforme a luminosidade aumenta, a resposta dos bastonetes à luz começa a saturar, aumentando o número de canais TRPM1 abertos e despolarizando as *rBCs* cada vez mais (**Figura 5**). Desse modo, na faixa luminosa em que os cones começam a operar, as *rBCs* estão mais despolarizadas do que estariam no escuro, e o ganho sináptico para o sinal dos cones é menor, pois diminui a diferença de potencial entre o potencial de membrana das *rBCs* e o potencial de reversão da corrente sináptica, que é 0 mV (Euler & Masland, 2000; Berntson, Smith, & Taylor, 2004). Ainda, a abertura concomitante de vários canais TRPM1 diminui a resistência de entrada destes neurônios (Leopoldo, 2017) e, conseqüentemente, diminui a influência da corrente sináptica sobre o seu potencial de membrana (Falk, 1988).

A influência destes parâmetros (potencial de membrana, resistência de entrada, geometria neuronal e convergência sináptica) sobre o ganho da sinapse entre bastonetes e *BCs ON* foi estudada detalhadamente por nosso grupo de pesquisa, em um modelo computacional genérico de *BC* (ver Leopoldo, 2017). Observamos que o aumento da



árvore dendrítica hiperpolariza o potencial de repouso da célula e aumenta sua amplitude de resposta à luz. Por sua vez, o aumento no grau de convergência de bastonetes despolariza o potencial de repouso da *BC* e diminui sua amplitude de resposta. Não testamos, entretanto, o efeito da convergência de fotorreceptores com sensibilidades absolutas diferentes, como no caso da *rBC* murina e da célula bipolar *ON* de entrada mista (*ON mBC*) de teleósteos.



**Figura 6. Simulação computacional da sinapse entre bastonetes e uma *BC ON* genérica.**

- (A) Passos de voltagem negativos aplicados a um modelo computacional de bastonete a partir de -40 mV. A barra cinza representa o tempo de hiperpolarização. Os quadrados em tons de azul indicam uma hiperpolarização de -5 (azul escuro) e -15 mV (azul claro) a partir do potencial de repouso do bastonete, respectivamente.
- (B) Polarização de modelo computacional de *BC* em função dos passos de voltagem aplicados aos bastonetes em (A). Partindo do potencial de repouso, a despolarização induzida pelo estímulo dos bastonetes aumenta com a magnitude da hiperpolarização dos mesmos. A barra cinza representa o tempo de hiperpolarização dos bastonetes. As setas indicam a diferença de amplitude em relação ao traço anterior, com cores referentes às hiperpolarizações em (A). Vê-se que a diferença de amplitude diminui conforme a magnitude de hiperpolarização nos bastonetes aumenta. **Fonte:** Modificado de Leopoldo (2017).

Como a quantidade relativa de cones que converge para as *rBCs* é pequena (Behrens *et al.*, 2016), é possível que estes contatos não sejam capazes de modular o seu potencial de membrana. Uma outra possibilidade é que a geometria mais compacta deste tipo celular garanta menor atenuação de sinal e contribua, assim, para transferência eficaz do sinal de cones para o soma. Ainda, mecanismos fisiológicos intrínsecos, como

correntes de  $K^+$  passivas e dependentes de voltagem presentes nos dendritos destes neurônios (Klumpp et al., 1995; Pinto & Klumpp, 1998) poderiam modular o ganho desta sinapse, como discutido no capítulo 4 desta tese.

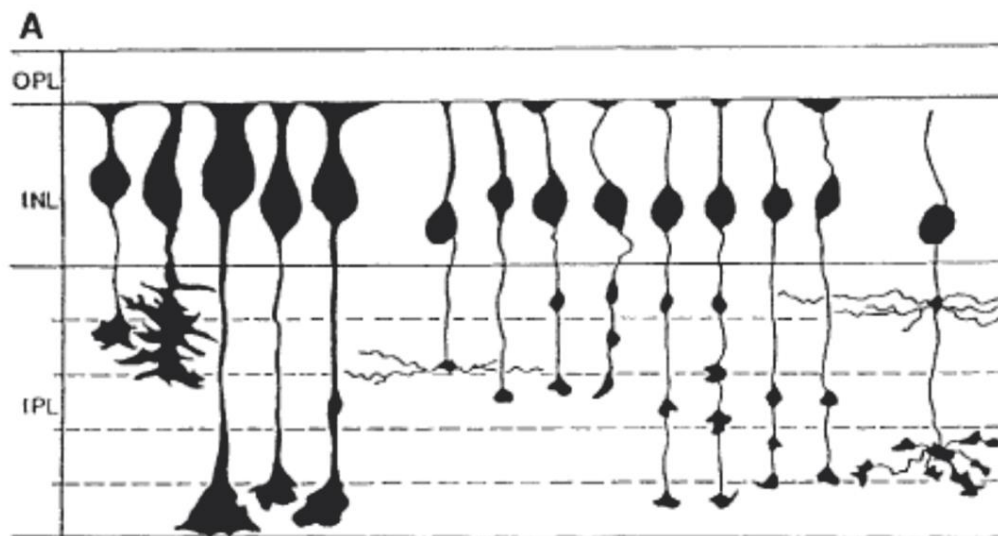
### 3.3. Convergência de sinapses de tipos diferentes

*BCs ON* de entrada mista de peixes teleósteos (*ON mBCs*) são análogas às *rBCs* da retina de mamíferos. No peixe dourado, *ON mBCs* são subdivididas em três grandes grupos: *mb1*, *mb2* e *mb3* (**Figura 7**). Cada um desses tipos apresenta padrões de conectividade com cones e bastonetes e graus de convergência diferentes, o que resulta também em diferenças notáveis na estrutura das suas árvores dendríticas (**Figura 8**). A *mb1*, considerada a *BC* mais funcionalmente análoga às *rBCs* de mamíferos, contata cerca de 8 cones e 218 bastonetes, possuindo, então, um cone para cada 26 bastonetes. A *mb2* contata cerca de 18 cones e 223 bastonetes, possuindo um cone para cada 12 bastonetes. A *mb3* contata cerca de 58 cones e 100 bastonetes, possuindo uma razão de cerca de 2 bastonetes para cada cone (Ishida *et al.*, 1980). Como *BCs* de entrada mista estão presentes também em mamíferos, uma comparação com o que já é sabido sobre tais células em peixes teleósteos pode promover maior compreensão acerca da interação entre sinapses sinérgicas e antagonísticas nas primeiras etapas do processamento da informação visual.

Tanto em teleósteos quanto em mamíferos, os contatos de *BCs ON* com bastonetes são realizados através da cascata mGluR6-TRMP1 (Shiells, Falk, & Naghshineh, 1981; Nawy & Copenhagen, 1987; Huang, Haug, Gesemann, & Neuhauss, 2012), como ilustrado na **Figura 5**. As *mBCs ON* de teleósteos expressam em seus contatos com cones EAAT5, um transportador eletrogênico que, ao transportar glutamato para dentro da célula, ativa um influxo de  $Cl^-$  e hiperpolariza o potencial de membrana (Saito, Kondo, & Toyoda, 1978; Saito et al., 1979; Grant & Dowling, 1995; Arriza, Eliasof, Kavanaugh, & Amara, 1997). A interação entre as sinapses mediadas por mGluR6-TRMP1 e por EAAT5 poderia, em princípio, modificar a excitabilidade das *mBCs ON* de teleósteos de uma maneira diferente da exposta na seção anterior.

No escuro, a condutância mediada por EAAT5 está aberta, hiperpolarizando a *BC* e potencialmente aumentando o ganho das sinapses ligadas a bastonetes, por aumentar a diferença entre o potencial de repouso e o potencial de reversão da corrente dos bastonetes, que é de 0 mV (Falk, 1988). À medida em que níveis luminosos aumentam, a absorção de fótons por mais e mais bastonetes despolariza mais e mais a *BC*, potencialmente aumentando o ganho das sinapses com cones (Falk, 1988). A princípio,

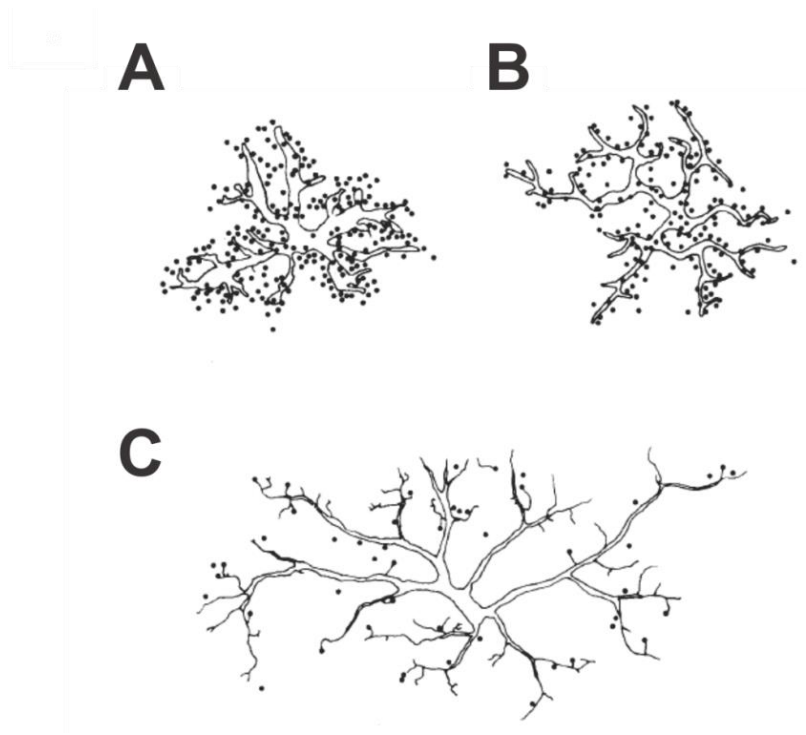
portanto, é possível que, em teleósteos, as sinapses entre bastonetes e cones ajam sinergisticamente, ao contrário do que ocorreria nas *rBCs* de mamíferos. A interação entre essas duas condutâncias poderia contribuir para a extensa faixa dinâmica destas *BCs* medida experimentalmente (Saito et al., 1979; Falk, 1988; Joselevitch & Kamermans, 2007; Joselevitch & Kamermans, 2009).



**Figura 7.** *BCs* da retina do peixe dourado e suas terminações na IPL.

Desenho esquemático mostrando a forma e localização do soma, bem como o tamanho, número e profundidade dos terminais sinápticos de cada um dos 15 subtipos de *BCs* na camada plexiforme interna (IPL). **Fonte:** Sherry & Yazulla (1993). *Imagem reproduzida com permissão da John Wiley & Sons.*

Não sabemos, entretanto, se este é realmente o caso; estes dois tipos de sinapse poderiam também antagonizar-se mutuamente. Como as sinapses mediadas por bastonetes *abrem canais* de membrana com o estímulo luminoso e as sinapses mediadas por cones *fecham canais* de membrana ao responder à luz, a resistência de entrada das *mBCs ON* é modulada de maneira inversa por estes dois tipos de entrada. Há ainda a possibilidade de a corrente de cones não alterar significativamente a maneira como a *ON mBC* processa a informação advinda dos bastonetes. Para saber se e como a modulação do potencial de membrana e da resistência de entrada alteram o ganho das sinapses entre fotorreceptores e este tipo neuronal, é necessário estudar estas interações em detalhes.



**Figura 8. Árvores dendríticas de BCs ON de entrada mista do peixe dourado.**

- (A) Desenho esquemático de vista coronal da árvore dendrítica de uma *mb1*. Os pontos indicam contatos com sinápticos com bastonetes.
- (B) Desenho esquemático de vista coronal da árvore dendrítica de uma *mb2*. Os pontos indicam contatos com sinápticos com bastonetes.
- (C) Desenho esquemático de vista coronal da árvore dendrítica de uma *mb3*. Os pontos indicam contatos com sinápticos com bastonetes. **Fonte:** Ishida *et al.* (1980). *Imagem reproduzida com permissão da John Wiley & Sons.*

No próximo capítulo, apresentaremos um estudo analisando estas propriedades sinápticas na célula *mb1*, pautado em características morfológicas e de conectividade presentes na literatura (Johns & Easter, Jr., 1977; Corredor, da Silva, Baran, Ventura, & Joselevitch, 2019). Através de um modelo computacional da *mb1* que captura diversas etapas de seu crescimento e das mudanças de convergência sináptica sofridas com esse processo, estudamos como as interações sinápticas aqui discutidas podem ocorrer e, ainda, como estas se comportam em células de diferentes tamanhos.

A relação entre sensibilidade e convergência sináptica, que estudamos no Capítulo 5, é influenciada por diversos fatores. Um dos mais relevantes refere-se aos tipos e proporção de fotorreceptores que inicialmente compõe o conjunto de entradas sinápticas do neurônio pós-sináptico. O aumento de convergência, que ocorre gradualmente, também afeta diferencialmente as propriedades de resposta do neurônio pós-sináptico a depender tanto dos novos fotorreceptores acrescidos quanto da composição de fotorreceptores iniciais. A célula que estudamos (*mb1*) conecta-se com número muito

maior de bastonetes do que de cones, sendo modulada apenas por bastonetes em níveis escotópicos. Nosso estudo concentrou-se no processamento de sinais de bastonetes; a interação entre os receptores modulados por cones (EAAT5) e a cascata mGluR6-TRPM1, discutida anteriormente não foi estudada aqui.

Outro grande fator que afeta a relação entre sensibilidade e convergência é a estrutura neuronal, pois neurônios de diferentes tamanhos, com diferentes composições de árvores dendríticas, são afetados diretamente por suas propriedades eletrofisiológicas (Leopoldo, 2017). Nesse cenário, o uso de diferentes modelos animais e abordagens metodológicas no estudo da retina, e no sistema nervoso como um todo, é instrutivo tanto pelas semelhanças como pelas diferenças encontradas, principalmente se as alterações são pequenas variações que cumprem uma mesma função ou se fundamentalmente mudam a informação visual processada (Joselevitch & Kamermans, 2009). O caso de células bipolares de peixes (que crescem e aumentam sua convergência sináptica por toda a vida) é um modelo experimental interessante para estudar mudanças neuronais que ocorrem ao longo da vida dos organismos. Dado que tais mudanças estruturais também foram observadas em camundongos e seres humanos conforme eles envelhecem (Liets, Eliasieh, van der List, & Chalupa, 2006; Eliasieh, Liets, & Chalupa, 2007), o modelo experimental teleósteo pode ter diferenças e semelhanças instrutivas para o entendimento de princípios gerais do processamento de informação visual que possam governar também a retina de mamíferos.

## **Capítulo 4 – Voltage-dependent K<sup>+</sup> currents speed up and stabilize rod-driven responses throughout growth in a computational model of a retinal bipolar cell**

### **4.1. Abstract**

Neurons undergo plastic changes to increase synaptic convergence or compensate for synapse loss. In the fish retina, bipolar cells continuously grow dendrites and create synapses with newly formed photoreceptors. Such changes could affect signal integration in undesired ways, potentially changing response gain or slowing responses down, which would compromise information flow. Using the NEURON simulation environment, we studied the influence of dendritic growth and/or synaptogenesis on rod-driven responses of a type of mixed-input ON bipolar cell of the goldfish retina. Furthermore, we evaluated the effects of dendritic voltage-dependent potassium currents on the response gain and timing. Our results indicate that, in the absence of other conductances, synaptic convergence and dendritic growth change response amplitude and timing significantly. Adding a voltage-dependent potassium conductance to the dendrites stabilizes the gain of the rod:BC synapse and speeds up rod-driven responses throughout growth. Since dendritic voltage-gated potassium channels exist in fish and mice rod-driven bipolar cells, they could act as a stabilizer of signal integration, counteracting the effects of age-related dendritic growth and changes in synaptic convergence caused by the loss or addition of photoreceptors.

**Keywords:** retina; bipolar cell; potassium channels; dendrites; ageing; gain control

### **Highlights**

- Eye growth stretches retinal neurons and leads to synaptogenesis.
- To study the effects of dendritic growth and synaptogenesis on the response properties of second-order neurons of the retina, we created a model of a rod-driven depolarizing mixed-input bipolar cell (ON mBC).

- Dendritic growth hyperpolarizes the ON mBC resting membrane potential and slows down rod-driven response kinetics.
- Synaptogenesis through increased photoreceptor convergence reduces rod-driven ON mBC response amplitudes and augments ON mBC sensitivity.
- Insertion of voltage-dependent  $K^+$  currents at the ON mBC dendritic tips speeds up response kinetics and stabilizes the gain of the rod:ON mBC synapse throughout growth.
- Together, these results suggest that dendritic voltage-dependent  $K^+$  currents are crucial for stabilizing the codification of rod-driven signals in ON mBCs as the retina expands.

## 4.2. Introduction

The vertebrate nervous system is plastic. During development, neurons are added to and removed from the growing brain, and processes such as cellular hypertrophy, synaptogenesis and pruning take place (Corredor, da Silva, Baran, Ventura, & Joselevitch, 2019). Neurons also undergo morphological changes in the adult brain, which often result in new synaptic connections (Harris, 2020; Kelsch, Sim, & Lois, 2010). In some regions (i.e., hippocampus), neurogenesis is thought to happen throughout life (Burke & Barnes, 2006; Patel, Kas, Chattarji, & Buwalda, 2019).

Dendrites are the most plastic region of the adult neuron, given their ability to make new synapses. Not only do dendrites produce new membrane and extrasynaptic channels to expand, but they also reallocate the molecular apparatus needed for stabilization of the new synaptic contacts. This increase in dendritic area and synaptic inputs may affect neuronal excitability (Luebke & Rosene, 2003; Burke & Barnes, 2006; Jarvis, Nikolic, & Schultz, 2018), as those regions often contain voltage-gated channels in addition to synaptic and passive currents (Pinto & Klumpp, 1998; Trimmer & Rhodes, 2004; Dumenieu, Oule, Kreutz, & Lopez-Rojas, 2017; Misonou, 2018).

As part of the brain, the retina is no exception. Both eye development and aging lead to the growth of retinal neurons and, sometimes, to synaptogenesis. While in

mammals most morphological changes and synaptogenesis happen during development (Wong, 1999; Anastassov, Wang, & Dunn, 2019; Dyer & Cepko, 2001; Dyer et al., 2009), considerable dendritic growth was observed in rod-driven bipolar cells of the aging mouse and human retinas (Eliasieh, Liets, & Chalupa, 2007; Care et al., 2020; Liets, Eliasieh, van der List, & Chalupa, 2006). In the fish retina, on the other hand, both dendritic length and number of synapses of bipolar and ganglion cells increase throughout life to accommodate the continuous addition of new photoreceptors (Johns & Easter, Jr., 1977; Bloomfield & Hitchcock, 1991; Fisher & Easter, 1979; Kock & Stell, 1985). Finally, fish and mammalian bipolar cells have voltage-dependent  $K^+$  channels in their dendrites (Klumpp et al., 1995; Pinto & Klumpp, 1998; Yazulla & Studholme, 1998; Yazulla & Studholme, 2001), whose interaction with the overall dendritic and synaptic currents may change during cell growth and synaptic plasticity.

The effects of neuronal geometry, biophysics and connectivity on complex behavior make it therefore relevant to understand how retinal growth may affect the ability of retinal neurons to process synaptic inputs. We therefore used a computational model to investigate the interplay between dendritic growth, degree of synaptic convergence and the density of dendritic  $K^+$  channels in the response properties of a type of rod-driven bipolar cell. We here show that response gain increases with synaptic convergence and dendritic  $K^+$  channels stabilize response properties as the neuron grows and makes new synapses with photoreceptors.

### **4.3. Methods**

We modeled the mb1 bipolar neuron of the goldfish retina (Ishida, Stell, & Lightfoot, 1980), a type of depolarizing mixed-input bipolar cell that contacts predominantly rods (from now on referred to as ON mBC). Simulations were carried out using NEURON (Carnevale & Hines, 2006; Hines & Carnevale, 2001), with integration time steps of 0.025 ms. The circuitry was comprised of a single ON mBC connected to a variable number of cones (6-18) and rods (42-354), in accordance with literature data (Stell, 1978; Ishida et al., 1980; Corredor et al., 2019). Simulation data were calibrated with experimental results from patch-clamp recordings in goldfish retinal slices (Joselevitch,



Klooster, & Kamermans, 2020; Joselevitch & Kamermans, 2007) and from EM data from the goldfish retina (Joselevitch et al., 2020).

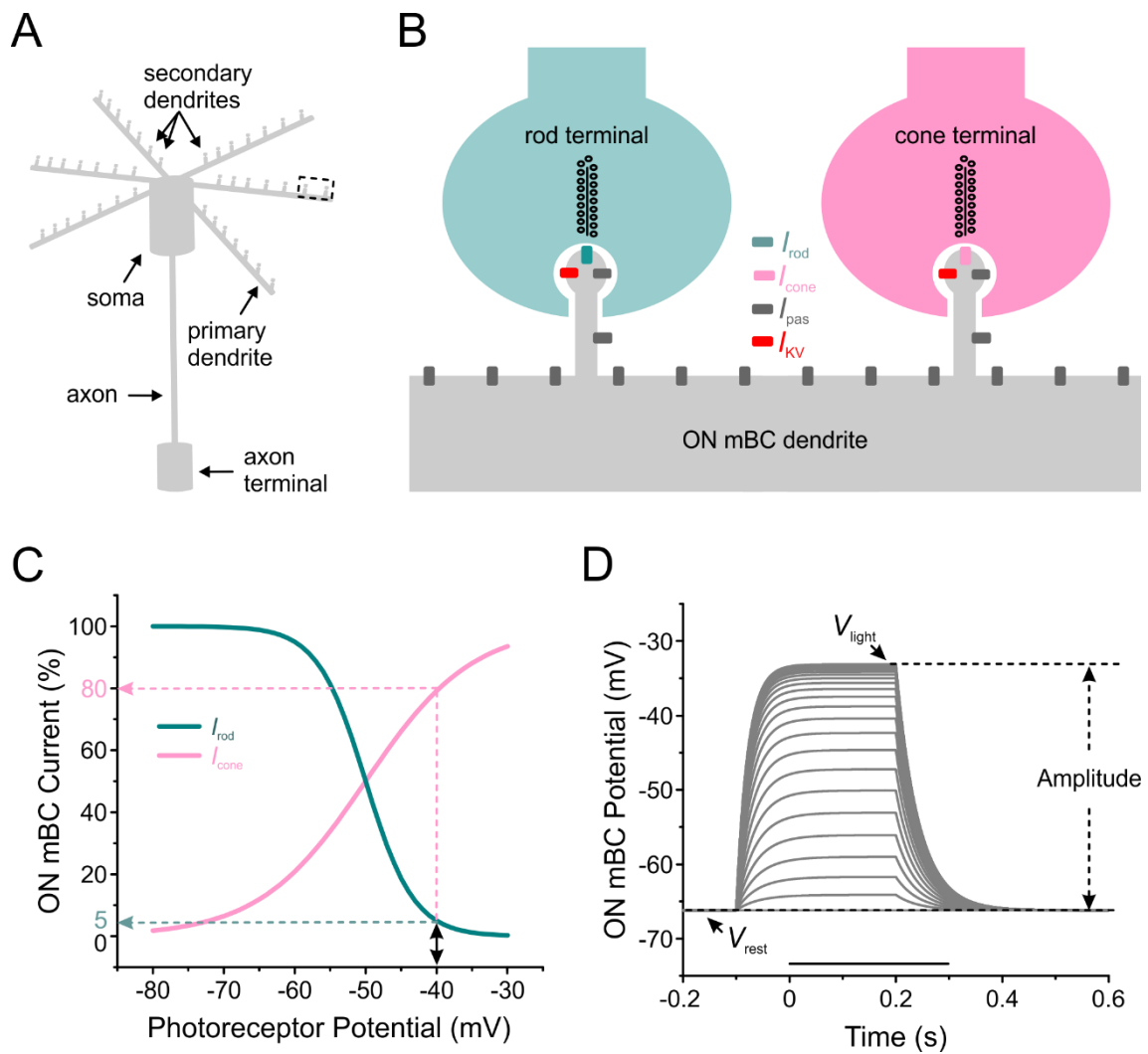
#### 4.3.1. Geometry and biophysics

The ON mBC model was divided into 6 main parts, as shown in **Fig 1A**, comprising the soma, the axon, the axon terminal, six primary dendrites and 48 to 372 secondary dendrites, which were coupled to the same number of dendritic tips through a thin dendritic neck, according to published data on the morphology of the goldfish mb1 (Ishida et al., 1980; Corredor et al., 2019). The total number of compartments of the modeled ON mBC ranged from 153 to 1125, for the smallest and largest cells, respectively (**Table 1**).

Specific membrane capacitance [ $C_m = 1 \mu\text{F}\cdot\text{cm}^{-2}$  (Oltedal, Veruki, & Hartveit, 2009)] and cytoplasmic resistivity [ $R_a = 250 \Omega\cdot\text{cm}^2$  (Mennerick, Zenisek, & Matthews, 1997)] were uniformly distributed throughout the model ON mBC (**Table 2**). The passive conductance was modeled with reversal potential at  $E_{\text{pas}} = -80 \text{ mV}$  and density of  $g_{\text{pas}} = 0.15 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$ , to yield high input resistances close to those measured in isolated bipolar cells (Mennerick et al., 1997; Tessier-Lavigne, Attwell, Mobbs, & Wilson, 1988). Rod and cones were modeled as three-compartment cells (soma, axon and axon terminal, with one segment each) containing only passive conductances ( $R_a = 123 \Omega\cdot\text{cm}^2$ ;  $C_m = 10 \mu\text{F}\cdot\text{cm}^{-2}$ ;  $E_{\text{pas}} = -50 \text{ mV}$ ;  $g_{\text{pas}} = 10 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$ ) and resting membrane potential at  $V_{\text{rest}} = -40 \text{ mV}$  (Bader, MacLeish, & Schwartz, 1978).

#### 4.3.2. Synaptic and voltage-gated currents

Rod-driven currents ( $I_{\text{rod}}$ , **Fig 1B**) were implemented such that rod hyperpolarization would depolarize the ON mBC by opening a conductance with reversal potential at  $E_{\text{rod}} = 0 \text{ mV}$  (Nawy & Copenhagen, 1987; Copenhagen, Hemila, & Reuter, 1990).  $I_{\text{rod}}$  in darkness was set at 5% and driven towards 100% within ~25 mV of rod hyperpolarization (**Fig 1C**), to reproduce physiological estimates (Sampath & Rieke, 2004). Conductance density for the rod synapse was  $g_{\text{rod}} = 0.15 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$  (**Table 2**).



**Fig 1. Schematic representation of the ON mBC model and its synapses.**

- (A)** Main model compartments. The region within the dashed box is enlarged in **(B)**.
- (B)** Synapses with rods (left) and cones (right) and the localization of the different conductances at the ON mBC dendrites. Passive currents ( $I_{pas}$ ) are homogeneously distributed, whereas the voltage-dependent  $K^+$  current ( $I_{KV}$ ) and glutamate-driven currents of rods and cones ( $I_{rod}$  and  $I_{cone}$ , respectively) are inserted only at the dendritic tips.
- (C)** Percentage of open synaptic channels in the ON mBC membrane as a function of rod and cone membrane potentials (green and pink lines, respectively). In darkness, rods and cones are at -40 mV.  $I_{rod}$  is at 5% (dashed green line) and increases as rods hyperpolarize, while  $I_{cone}$  is at 80% in darkness (dashed pink line) and decreases as cones hyperpolarize. In our simulations, cone membrane potential was kept at -40 mV.
- (D)** ON mBC depolarization increases with rod hyperpolarization. ON mBC membrane potential measured at the soma in response to hyperpolarizing steps from 0 to -45 mV applied to all connected rods in 1 mV decrements. Grey bar indicates stimulus timing.  $V_{rest}$ , ON mBC resting membrane potential;  $V_{light}$ , steady-state ON mBC membrane potential in response to rod hyperpolarization; response amplitude =  $V_{light} - V_{rest}$ . The neuron in this simulation was connected to 42 rods and had 23- $\mu$ m-long primary dendrites.

**Table 1. ON mBC compartments.**

Compartment	Number	Segments	Diameter ( $\mu\text{m}$ )	Length ( $\mu\text{m}$ )
Soma	1	11	7	14
1 <sup>ary</sup> dendrite	6	9	1.3	10-23
2 <sup>ary</sup> dendrite (cones)	6-18*	9	0.01**	2
2 <sup>ary</sup> dendrite (rods)	42-354*	9	0.01**	2
Neck (cones)	6-18*	3	0.01**	0.2
Neck (rods)	42-354*	3	0.01**	0.2
Tip (cones)	6-18*	1	0.17	0.17
Tip (rods)	42-354*	1	0.19	0.44
Axon	1	11	1	40
Axon terminal	1	1	7	7

\* Lower and upper values simulated.

\*\* The diameters of secondary dendrites and dendrite shafts in our simulations are small in order to create a high resistance compartment between dendrites and soma, as observed experimentally (Joselevitch, 2005; Joselevitch et al., 2020).

**Table 2. Biophysical properties of modeled neurons.**

Parameter	ON mBCs	Rods	Cones
$C_m$ ( $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ )	1	10	10
$R_a$ ( $\Omega \cdot \text{cm}^2$ )	250	123	123
$E_{\text{pas}}$ (mV)	-80	-50	-50
$g_{\text{pas}}$ ( $\text{pS}/\mu\text{m}^2$ )	0.15	10	10
$E_{\text{rod}}$ (mV)	0	-	-
$g_{\text{rod}}$ ( $\text{pS}/\mu\text{m}^2$ )	0.15	-	-
$E_{\text{cone}}$ (mV)	-60	-	-
$g_{\text{cone}}$ ( $\text{pS}/\mu\text{m}^2$ )	0.15	-	-

Cone-driven currents ( $I_{\text{cone}}$ , **Fig 1B**) were implemented such that cone hyperpolarization would lead to ON mBC depolarization by closing a conductance with a reversal potential at  $E_{\text{cone}} = -60$  mV (Grant & Dowling, 1995; Wong, Cohen, & Dowling,

2005). Because cones were kept at -40 mV in our simulations,  $I_{\text{cone}}$  was 80% activated and helped keep ON mBC  $V_{\text{rest}}$  hyperpolarized. Conductance density for the cone synapse was  $g_{\text{cone}} = 0.15 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$  (**Table 2**).

Voltage-gated  $\text{K}^+$  currents ( $I_{\text{KV}}$ ) were simulated as delayed rectifier channels to account for the slow inactivation observed experimentally in ON mBCs (Joselevitch et al., 2020; Joselevitch, 2005), and inserted into the dendritic tips contacting rods (Pinto & Klumpp, 1998; Joselevitch et al., 2020).  $I_{\text{KV}}$  conductance density ranged from 25 to 1600  $\text{pS}/\mu\text{m}^2$ , values within those reported for delayed rectifier currents in neurons (Reuter & Stevens, 1980; Reid, Scholz, Bostock, & Vogel, 1999).

### 4.3.3. Simulations

Voltage control of photoreceptors and ON mBCs was obtained by means of a simulated somatic voltage-clamp in each cell. The stimulation procedure consisted in hyperpolarizing voltage steps of increasing amplitude (from 0 to -25 mV from  $V_{\text{rest}}$ ) applied to the rod soma (which is analogous to a light-induced response at the photoreceptor level), while recording the membrane potential at the ON mBC soma. To investigate the effects of dendritic growth and degree of synaptic convergence onto ON mBC signal integration, simulations were carried out in four ON mBC models (**Table 3**): (1) short primary dendrites (10  $\mu\text{m}$ ) and small photoreceptor convergence (6 cones and 42 rods); (2) long primary dendrites (23  $\mu\text{m}$ ) and small photoreceptor convergence; (3) short primary dendrites and large photoreceptor convergence (18 cones and 354 rods), and (4) long primary dendrites and large photoreceptor convergence, all according to physiological data (**Table 4**).

To further analyze the effects of convergence and dendritic growth onto ON mBC response properties, we used two different stimulation protocols. The first mimicked high scotopic levels and consisted of modulating the membrane potential of a single rod located distally along one of the primary dendrites, while the remainder of the photoreceptors were kept at -40 mV. The second stimulation protocol mimicked mesopic environments and consisted of hyperpolarizing all converging rods simultaneously.

**Table 3. Biophysical properties of the modeled ON mBCs at rest.**

ON mBC	$L_{\text{dend}}$	rods	cones	rod:cone	surface area	$C$	$G_{\text{pas}}$	$G_{\text{rod}}$	$G_{\text{cone}}$	$G_{\text{pas}}$	$G_{\text{rod}}$	$G_{\text{cone}}$	$V_{\text{rest}}$	$R_{\text{in}}$	$G_{\text{rod}}^{**}$
#	$\mu\text{m}$				$\mu\text{m}^2$	pF	pS			normalized*			mV	$\text{G}\Omega$	pS
1	10	42	6	7.0	858	9	133	0.08	0.07	1.00	1.00	1.00	-63.3	4.3	157
2	23	42	6	7.0	1168	12	180	0.08	0.07	1.4	1.00	1.00	-66.1	3.0	157
3	10	354	18	19.7	973	10	182	0.70	0.20	1.2	8.43	3.00	-40.0	1.6	1321
4	23	354	18	19.7	1284	13	229	0.70	0.20	1.5	8.43	3.00	-42.9	1.4	1321

\* Conductance values were normalized in relation to those in the ON mBC with shortest dendrites and smallest number of photoreceptor inputs (#1).

\*\*  $G_{\text{rod}}$ : value of the total rod-driven conductance of ON mBCs when rods are maximally hyperpolarized (-65 mV).

**Table 4. Dendritic length and degree of synaptic convergence of goldfish ON mBCs throughout growth.**

fish (cm)	$L_{\text{dend}}$ ( $\mu\text{m}$ )	real cells			our simulations		
		rods*	cones*	rod:cone	rods	cones**	rod:cone
2	10	43	7	6	42	6	7
4	14	79	9	9	72	6	12
8	17	148	13	11	144	12	12
12	20	218	15	15	216	18	12
16	21	287	17	17	288	18	16
20	23	356	19	19	354	18	20

\* Values obtained from fits to the rod and cone densities of Johns & Easter (1977) and ON mBC densities from Corredor et al. (2019) for animals of different standard lengths (i.e., from the tip of the mouth to the base of the tail).

\*\* The number of cones in each model were rounded to multiples of six to accommodate the same number of cones per primary dendrite. Since the total cone conductance ( $G_{\text{cone}}$ , **Table 3**) was not modulated in our simulations, changes in cone convergence caused little impact in the behavior of the modeled cells.

#### 4.3.4. Data Analysis

Current transients in response to 10-mV hyperpolarizing steps applied for 60 ms from a holding potential of -70 mV were used to calculate ON mBC input resistance ( $R_{\text{in}}$ ). The peak current was extracted and subtracted from the leak current and fit by a biexponential function of the form:

$$A(t) = A_1 e^{-t/\tau_1} + A_2 e^{-t/\tau_2}$$

where  $A_1$  and  $A_2$  are the amplitude of the two exponentials at the instant of voltage change, and  $\tau_1$  and  $\tau_2$  are the corresponding time constants of the current decay towards  $A_0$  (Ellis & Duggleby, 1978; Mennerick et al., 1997). The calculated curves were subtracted from the data and the residual plots were used to control the quality of the fits (Mennerick et al., 1997; Nadeau & Lester, 2000).

Response amplitudes were calculated by subtracting the ON mBC steady-state membrane potential during rod hyperpolarization ( $V_{\text{light}}$ ) from  $V_{\text{rest}}$  (**Fig 1D**). The time it took for the membrane voltage to reach  $V_{\text{light}}$  was taken as the response latency.

## 4.4. Results

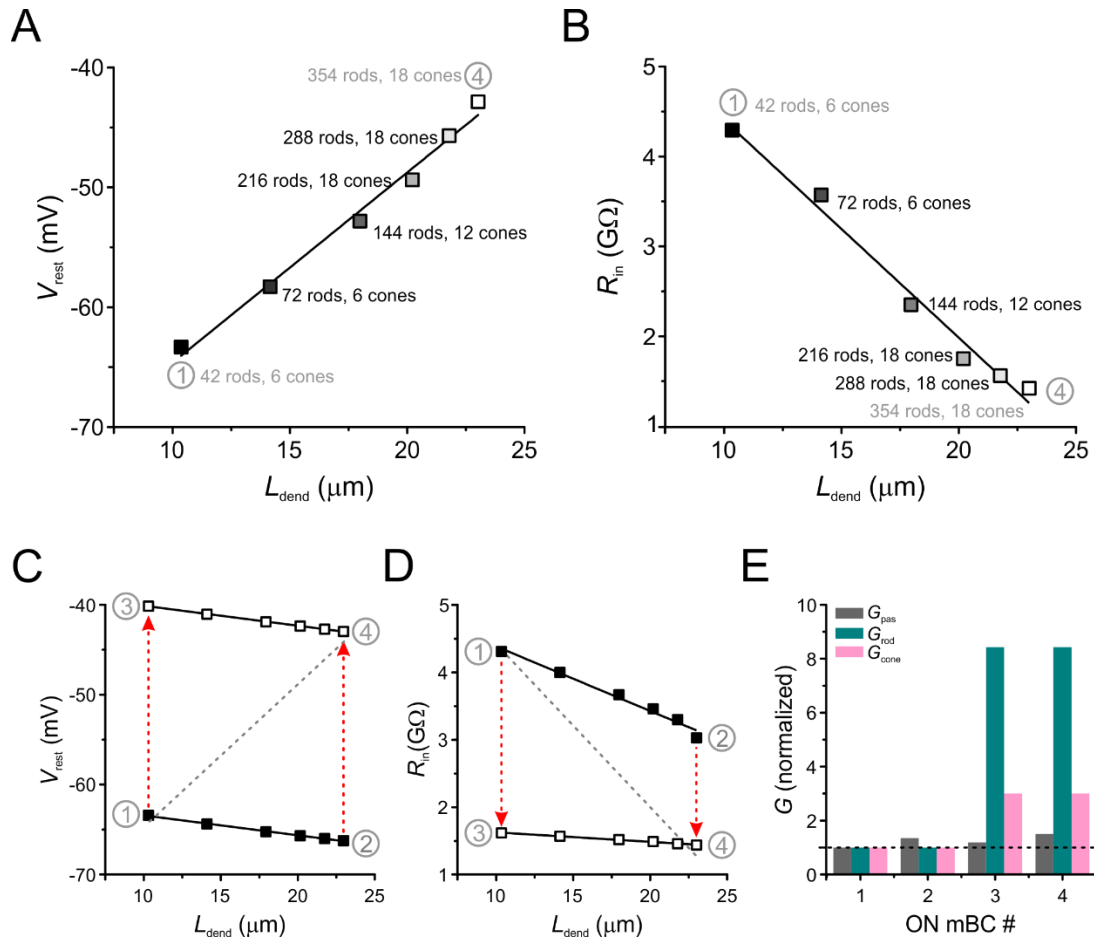
### 4.4.1. The dendritic tree dominates bipolar cell input resistance and resting membrane potential

Retinal bipolar cells do not generate action potentials, but rather respond to photoreceptor inputs with graded membrane potential changes (**Fig 1D**). Since the resting membrane potential and input resistance directly influence the response amplitude of non-spiking neurons, we first evaluated those parameters separately using the literature estimates of dendritic length, cell densities and synaptic convergence summarized in **Table 4** (Johns & Easter, Jr., 1977; Ishida et al., 1980; Corredor et al., 2019).

Fish grow throughout life, and their retina stretches and produces new neurons (Kaneko & Tachibana, 1985). Retinal bipolar cells, therefore, enlarge their dendritic trees and make new synapses as the animal ages (Ishida et al., 1980; Kock & Stell, 1985). The morphological and synaptic changes caused by growth depolarize ON mBC resting membrane potential (**Fig 2A**), thereby reducing the driving force for the rod input. Similarly, growth reduces input resistance (**Fig 2B**), rendering larger ON mBCs less responsive than a smaller ON mBC for the same input. As a result, larger cells should need a larger rod hyperpolarization to reach response threshold. To independently evaluate the effects of dendritic arbor size and degree of synaptic convergence onto membrane potential and input resistance, we next varied these two parameters separately.

**Fig 2C** shows that for a given rod convergence (i.e., compare ON mBC#1 with ON mBC#2, or ON mBC#3 with #4), increasing only the length of the primary dendrite leads to a small hyperpolarization of the resting potential. This is due to the growth-induced increase in membrane surface area, which contributes homogeneously distributed ohmic channels ( $I_{\text{pas}}$ ) that hyperpolarize the ON mBC towards the equilibrium potential of the passive current ( $E_{\text{pas}}$ , -80 mV, **Table 2**). On the other hand, increasing photoreceptor convergence depolarizes resting potentials by more than 20 mV, regardless of dendritic

length (dashed red arrows, **Fig 2C**). In contrast, both dendritic growth and augmented photoreceptor convergence decrease input resistance (**Fig 2D**). Note that the relative reduction is larger (i.e., the slope of the function is steeper) for ON mBCs with a smaller number of photoreceptor inputs (#1 and #2). Since the rod conductance (and to a lesser extent the cone conductance) is several orders of magnitude smaller than the passive conductance in cells with low convergence (Table 3), their input resistance is largely controlled by the length of their primary dendrites. Conversely, increasing photoreceptor convergence causes ON mBC input resistances to drop dramatically to around 1.5 G $\Omega$  for all dendritic lengths (Table 3).



**Fig 2. Dendritic growth and degree of rod convergence influence resting membrane potential and input resistance.** For all panels, lines are linear fits to the data.

(A, B) Resting membrane potential ( $V_{rest}$ , (A)) and input resistance ( $R_{in}$ , (B)) change as dendritic length ( $L_{dend}$ ) and the degree of synaptic convergence increase (simulated number of inputs indicated in the figure next to respective symbols). ON mBC#1 has the shortest dendrites/smallest convergence and



ON mBC#4 has the longest dendrites/largest convergence (**Table 3**). Adjusted  $R^2$  are 0.99 and 0.98 for (A) and (B), respectively.

(C)  $V_{\text{rest}}$  as a function of dendritic length. Black symbols are data from ON mBCs connected to 42 rods (#1 and #2, **Table 3**), and open symbols are results from ON mBCs connected to 354 rods (#3 and #4, **Table 4**). Dendritic growth hyperpolarizes  $V_{\text{rest}}$  slightly, whereas increases in synaptic convergence depolarize  $V_{\text{rest}}$  substantially (red arrows). Grey dashed line is the linear fit for the data in (A). Adjusted  $R^2$  are 0.99 for both linear fits.

(D)  $R_{\text{in}}$  as a function of dendritic length. Symbols as in (C). Increases in either synaptic convergence or dendritic length reduce  $R_{\text{in}}$ . This reduction is smaller for cells with higher synaptic convergence (i.e., shallower slope of the fit). Cells #1-4 as in **Table 3**. Grey dashed line is the linear fit for the data in (B). Adjusted  $R^2$  are 0.98 and 0.99 for #1-2 and #3-4, respectively.

(E) Relative changes in total passive, rod-driven and cone-driven conductances ( $G_{\text{pas}}$ ,  $G_{\text{rod}}$  and  $G_{\text{cone}}$ ) in the four model ON mBCs of **Table 3**. Values are normalized to those of the ON mBC with shortest dendritic tree and smallest number of photoreceptor inputs (ON mBC #1). The increase in  $G_{\text{rod}}$  by far exceeds that in  $G_{\text{pas}}$  or  $G_{\text{cone}}$ . Values for each ON mBC are listed in **Table 3**.

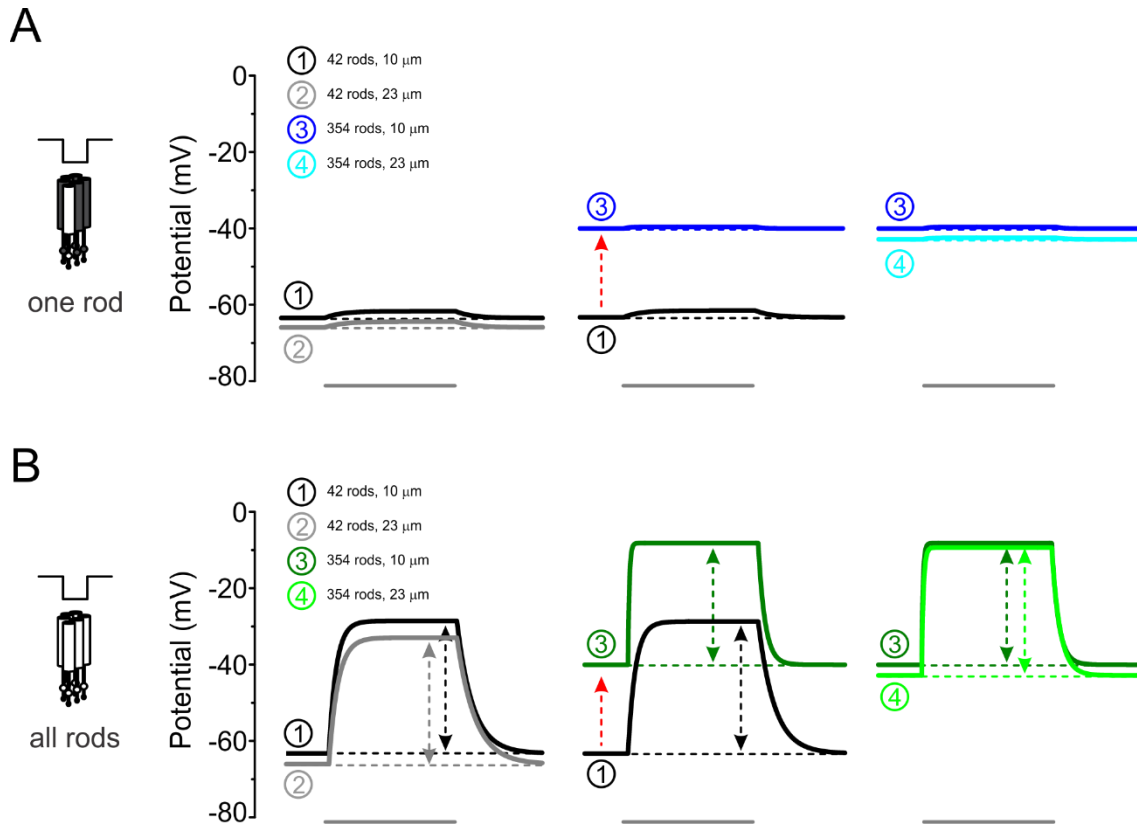
There are two reasons for the relatively larger effects of rod convergence onto resting membrane potential and input resistance of ON mBCs. First, there are more rods than cones projecting to each cell in our models and in real mb1s (Johns & Easter, Jr., 1977). Second, growth leads to an increase in the rod:cone ratio from  $\sim 7$  to  $\sim 20$  (Corredor et al., 2019). Therefore, even though only 5% of the rod-driven current is active in darkness (**Fig 1C**), the relative contribution of the rod-driven conductance to the ON mBC resting membrane potential and input resistance increases substantially and surpasses that of the cone-driven and passive conductances as the number of projecting rods increases from 42 to 354 (**Table 3**, **Fig 2E**). Since the relative change in the passive conductance with dendritic growth is modest compared to that of rod-driven input, the latter exerts therefore larger influence on these parameters.

#### 4.4.2. Dendritic length and rod convergence control rod-driven response amplitudes

The rod-ON mBC synapse is inverted (Ishida et al., 1980). Absorption of photons hyperpolarizes rods and decreases their glutamate release. This, in turn, deactivates a mGluR6 receptor leading to the opening of a non-specific glutamate-gated channel, TRPM1, in the ON mBC dendrites and depolarizes the cell (**Fig 1D**). The magnitude of this depolarization depends on both resting membrane potential and input resistance of the ON mBC. To investigate how changes in these two parameters influence ON mBC

responses, we simulated these in two circumstances: (i) a single rod was hyperpolarized from -40 mV to -65 mV, while the rest of the converging rods was kept at -40 mV; (ii) all rods were simultaneously hyperpolarized from -40 mV to -65 mV. **Fig 3** shows the results of these simulations; **Fig 3A** depicts ON mBC membrane potential changes for hyperpolarization of one rod, and **Fig 3B** depicts ON mBC membrane potential in response to simultaneous hyperpolarization of all rods.

Dendritic growth hyperpolarizes the ON mBC resting membrane potential, whereas synaptogenesis depolarizes it (as shown in **Fig 2**). The extent of these antagonistic influences on response amplitude, however, varies with stimulus configuration. When only a single rod is hyperpolarized (**Fig 3A**), dendritic growth does not significantly alter response amplitudes in cells connected to 42 (black and grey symbols) or 354 rods (light and dark blue lines). The latter, however, have significantly smaller response amplitudes than cells with small rod convergence. This is partly due to the resting membrane potential being closer to the reversal potential of the rod-driven current, and to a diminished influence of a single rod onto the ON mBC membrane potential as the total number of rod inputs increases, in accordance with Kirchhoff's current law. When all rods are simultaneously hyperpolarized (**Fig 3B**), the differences in maximal amplitude of response are negligible in all four cases. This happens because the influence of a larger photoreceptor convergence onto ON mBC response amplitudes is offset by the concomitant decrease in synaptic driving force caused by depolarization of  $V_{\text{rest}}$ .



**Fig 3. Changes in ON mBC membrane potential in response to maximal rod hyperpolarization.** For all panels, cells #1 to #4 as in **Table 3**.

(A) ON mBC membrane potential for hyperpolarization of a single rod from  $-40$  mV to  $-65$  mV for 300 ms (grey bars depict stimulus timing). Black and grey lines: 42 converging rods; light and dark blue lines: 354 converging rods. *Left*: Dendritic growth from  $10\ \mu\text{m}$  (black) to  $23\ \mu\text{m}$  (grey) in cells with small rod convergence hyperpolarizes the resting membrane potential ( $V_{\text{rest}}$ ) and slightly decreases the maximal response amplitude. *Middle*: In ON mBCs with the same dendritic length ( $10\ \mu\text{m}$  in this example), an increase in convergence from 42 rods (black) to 354 rods (blue) depolarizes  $V_{\text{rest}}$  (red arrow) and slightly decreases response amplitude. *Right*: Similar to what happens in cells with low convergence (*left*), in cells with large rod convergence dendritic growth from  $10\ \mu\text{m}$  (light blue) to  $23\ \mu\text{m}$  (dark blue) also leads to hyperpolarization of  $V_{\text{rest}}$  and a negligible decrease in the maximal response amplitude.

(B) ON mBC membrane potential changes for simultaneous hyperpolarization of all rods from  $-40$  mV to  $-65$  mV, with 42 rods (black and grey lines) or 354 rods (light and dark green lines). The membrane potential of the ON mBCs changes with convergence and dendritic growth, but response amplitudes remain similar in all four cases.

For both stimulus configurations, however, rod synaptic convergence affects the potential of the ON mBCs to a larger extent than dendritic growth. Because the addition of new rods requires the production of new dendritic tips, which contain passive channels

in addition to rod-driven channels, input resistances decrease as new synapses are added (**Fig 2B**). Synaptogenesis thus causes response amplitudes to single-rod hyperpolarization to decrease due to both membrane depolarization and due to reduced input resistance. Therefore, unless the unitary conductance of rod-driven channels is modulated as the degree of rod convergence changes, which is unlikely (see *Discussion*), addition of rod-driven inputs should decrease response amplitudes to modulation of few rods.

Because both the sensitivity of retinal neurons and the degree of rod convergence onto second- and third-order neurons increases as one moves from the outer to the inner retina, a causal relationship between convergence and sensitivity was suggested (Falk, 1988; Dunn, Doan, Sampath, & Rieke, 2006; Copenhagen et al., 1990). Response amplitudes are a measure of ON mBC sensitivity, and the effects of dendritic growth and degree of synaptic convergence onto ON mBC responses suggests that sensitivity may not be causally related to convergence. To investigate this matter, we next examined how dendritic growth and rod convergence influence the gain of the rod:ON mBC synapse.

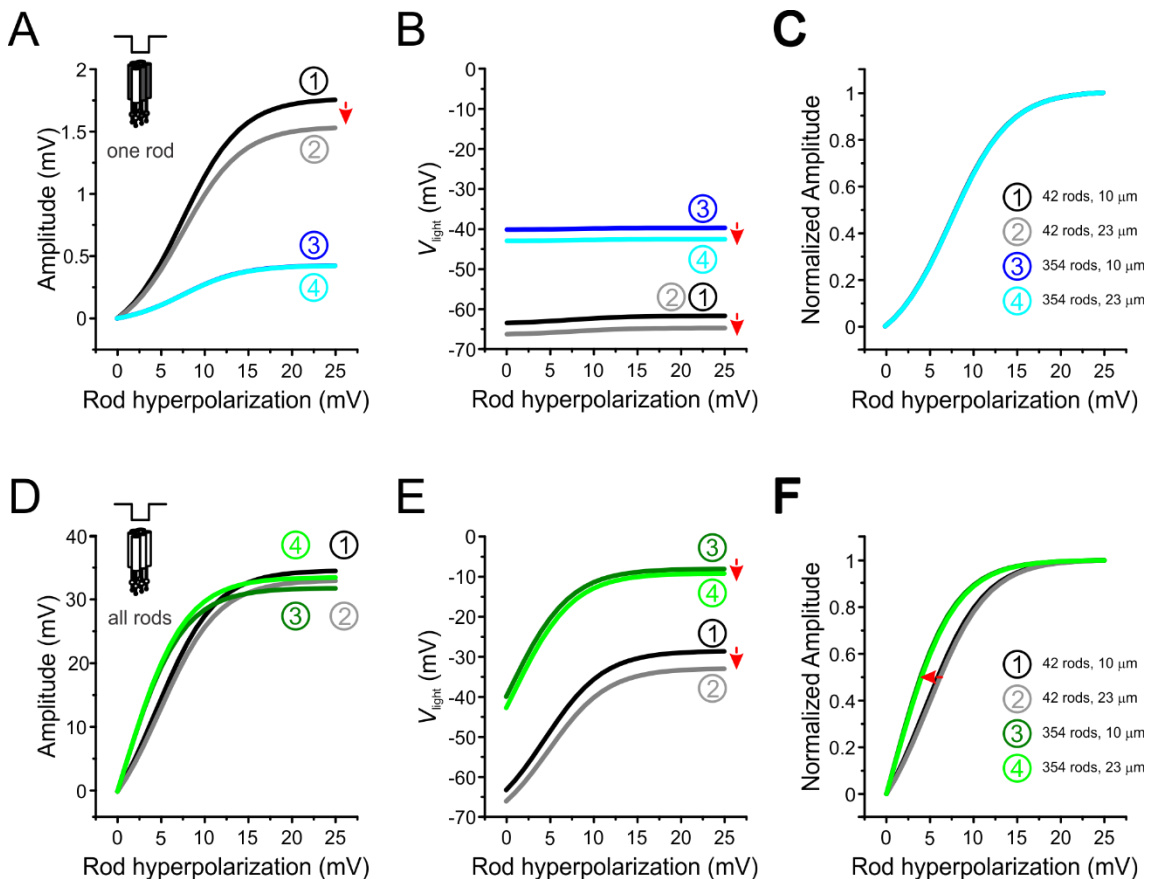
#### **4.4.3. Rod convergence controls the gain of the rod:ON mBC synapse**

Expanding on the analysis of **Fig 3**, the response amplitudes of the four different ON mBCs in **Table 3** to hyperpolarization steps applied to a single connected rod are shown in **Fig 4A**. As in **Fig 3A**, the response amplitudes to stimulation of a single rod are smaller for ON mBCs connected to 354 rods (blue and light blue traces). Since 5% of the rod-driven conductance is open at rest (**Fig 1C**; Sampath and Rieke, 2004), these neurons with higher convergence are more depolarized than those connected to fewer rods (**Fig 4B**), and the driving force for the rod-driven input is smaller. Also, because of the tonically open channels at rest, the input resistance of ON mBCs with large convergence is lower than that of cells connected to few rods (**Fig 2D**) and thus their responsivity to modulation of the rod membrane potential is smaller. Despite these differences, neither the changes in resting potential nor response amplitudes significantly influence the slope of the input-output relations for the four ON mBCs modeled (which is akin to the gain of the rod:ON mBC synapse), insofar as single-rod stimulation is considered (**Fig 4C**).

When all rods are concomitantly hyperpolarized (**Fig 4D**), ON mBC response amplitudes are similar in all four cases, because the changes in resting potential and input

resistance due to dendritic growth (as shown in **Fig 2C** and **2D**) are offset by the concomitant opening of all rod-driven channels (**Table 3**). Importantly, the simultaneous hyperpolarization of all rods drives cells with high convergence to membrane voltages close to the reversal potential of the rod-driven current (0 mV) during stimulation (**Fig 4E**), which clips their responses. In this case, dendritic growth leads to an increase in response amplitudes (light green line in **Fig 4D**) because it hyperpolarizes the membrane potential and increases the driving force for the rod-driven current, counteracting hereby the signal clipping induced by high convergence.

While dendritic growth does not significantly alter the slope of the input-output relation of ON mBCs with the same degree of convergence when all rods are modulated simultaneously (**Fig 4F**), increasing the number of inputs shifts the input-output function to the left (**Fig 4F**, red arrow) and steepens the slope of the function, making the cell more sensitive and may lead to premature saturation. These results indicate that the number of photoreceptor inputs can potentially augment the gain of the rod:ON mBC synapse, as previously suggested (Falk, 1988; Copenhagen et al., 1990; Dunn et al., 2006), due to effects on resting membrane potential and input resistance.



**Fig 4. Growth and convergence change ON mBC membrane potential and response amplitudes.** For all panels, cells #1 through #4 represent the ON mBCs in **Table 3**.

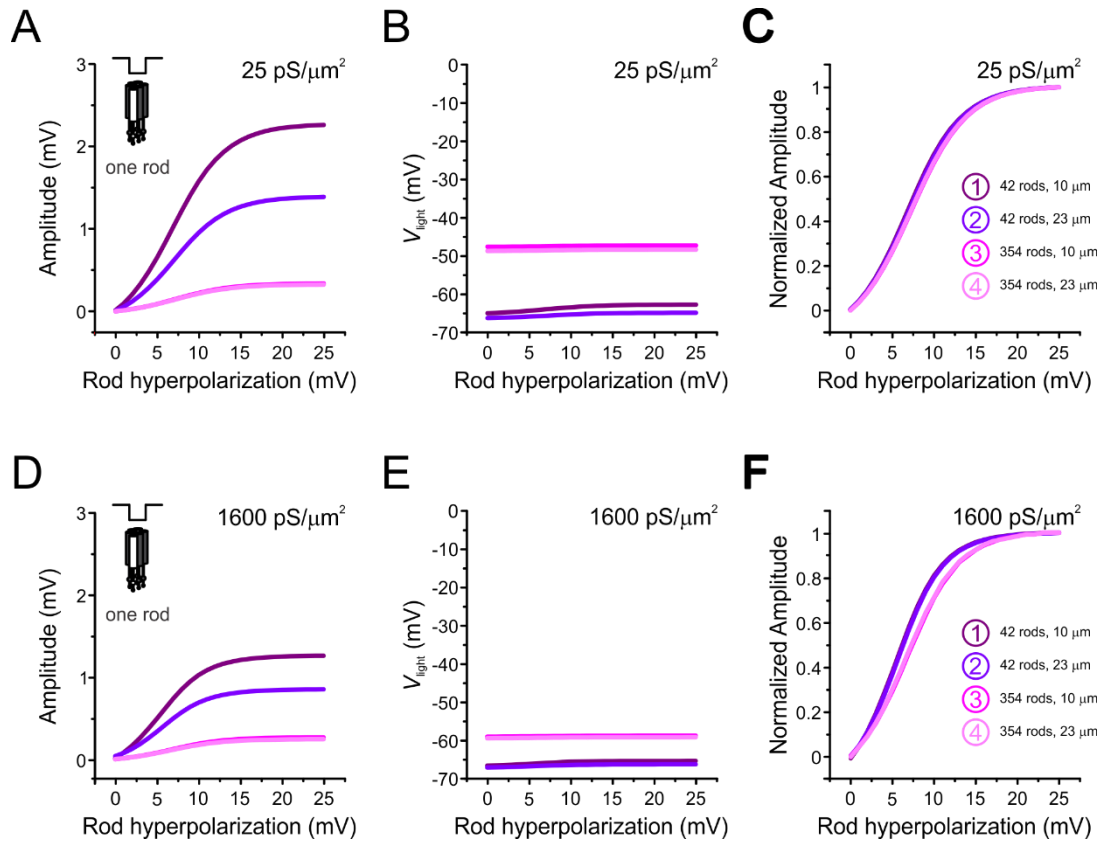
- (A) Intensity-response relations of the four modeled ON mBCs of **Table 3** (dendrite length and number of connected rods indicated in the legend in (C)) to hyperpolarizing voltage steps of increasing magnitude applied to a single rod. An increase in rod convergence from 42 (black and grey lines) to 354 rods (light and dark blue lines) decreases response amplitudes. Differences in response amplitude due to dendrite length are only noticeable at low convergences (red arrow); in such cases, an increase in dendritic length leads to slightly smaller response amplitudes.
- (B) Steady-state ON mBC membrane potential in response to rod hyperpolarization ( $V_{\text{light}}$ , **Fig 1D**) for the data in (A). Augmenting rod convergence depolarizes both the resting membrane potential ( $V_{\text{rest}}$ ) and  $V_{\text{light}}$ , whereas lengthening the primary dendrites hyperpolarizes  $V_{\text{rest}}$  and  $V_{\text{light}}$  (red arrows).
- (C) The data in (A) is normalized to illustrate that neither dendritic growth nor an increase in the number of photoreceptor inputs impacts the relation between rod membrane potential and ON mBC response amplitude when only one rod is stimulated.
- (D) Intensity-response relations of the four modeled ON mBCs of **Table 3** to hyperpolarizing voltage steps of increasing magnitude applied to all rods (dendrite length and number of connected rods indicated in the legend in (F)). Response amplitudes are similar in all cases. Dendritic growth slightly *decreases* response amplitudes for cells connected to 42 rods and *increases* response amplitudes for cells connected to 354 rods.
- (E) Steady-state ON mBC membrane potential in response to rod hyperpolarization ( $V_{\text{light}}$ , **Fig 1D**) for the data in (D). Cells with large convergence (light and dark green lines) have more depolarized  $V_{\text{rest}}$  and  $V_{\text{light}}$  than cells with low convergence (black and grey lines), and almost reach the reversal potential for the rod-driven current (0 mV). Dendritic growth hyperpolarizes  $V_{\text{rest}}$  and  $V_{\text{light}}$  regardless of the degree of synaptic convergence. In cells with large convergence, this hyperpolarization increases the driving force for the rod conductance and leads to the slightly larger responses in (A).
- (F) The data in (D) is normalized to demonstrate that the intensity-response relations of ON mBCs connected to 354 rods are shifted to the left (red arrow) and have steeper slope than those of cells connected to 42 rods. This decrease in the pre-synaptic stimulus needed to reach half-maximal response represents an increase in the gain of the rod:ON mBC synapse.

The results presented so far show that the new photoreceptor inputs and bipolar cell dendritic trees expansion, which occur throughout life, significantly change the response properties of ON mBCs. Moreover, growth is not accompanied by a proportionally large increase in behavioral sensitivity in goldfish (Powers et al., 1988). Hence, compensatory mechanisms might be at play to ensure a fairly constant visual experience as the animal grows.

#### 4.4.4. Dendritic voltage-gated $K^+$ currents stabilize ON mBC response amplitudes throughout growth

As shown previously, rises in synaptic convergence that accompany dendritic growth depolarize the resting membrane potential of ON mBCs (**Fig 2A**). There are at least two compensatory mechanisms that could potentially stabilize this potential in real cells and thus response properties locally: (i) inhibitory inputs (i.e., GABA or glycinergic synapses) or (ii) voltage-gated currents with a reversal potential more negative than the resting membrane potential. While there are GABAergic receptors at ON mBC dendrites (Klooster, Nunes, Yazulla, & Kamermans, 2004), GABA may actually depolarize them, because the chloride equilibrium potential at ON bipolar cell dendrites is more depolarized than the resting membrane potential of these cells (Billups & Attwell, 2002; Tachibana & Kaneko, 1987; Duebel et al., 2006; Satoh, Kaneda, & Kaneko, 2001; Varela, Blanco, & de la Villa, 2005). Since there is evidence of dendritic voltage-gated  $K^+$  channels in rod-driven ON bipolar cells (Pinto & Klumpp, 1998; Klumpp et al., 1995), we incorporated this conductance at the dendritic tips of our ON mBC model, and analyzed the effects of low ( $25 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$ ) and high ( $1600 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$ ) conductance densities on the response properties of ON mBCs.

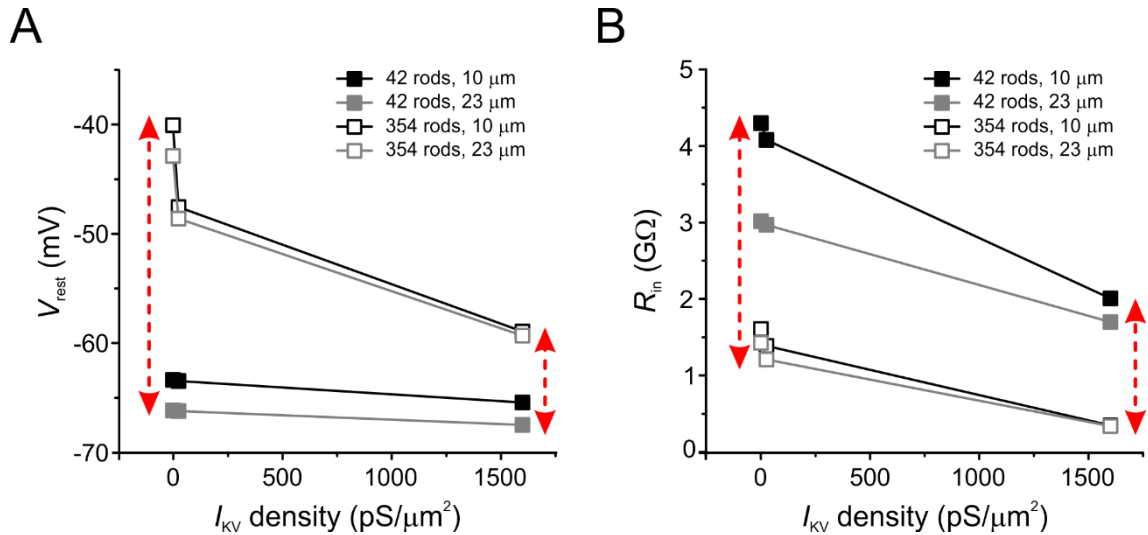
For stimulation of one rod (**Fig 5**), voltage-gated  $K^+$  currents ( $I_{KV}$ ) increase the response amplitudes of the smallest ON mBC (#1, compare with **Fig 4A**), while slightly decreasing those of the other cells (#2, #3 and #4) when at low density (**Fig. 5A-C**) and decreases all amplitudes at high density (**Fig 5D-F**). The actual membrane voltage changes by  $>2 \text{ mV}$ , however, because even though  $I_{KV}$  hyperpolarizes the ON mBC resting membrane potential (**Fig 6A**) and reduces  $R_{in}$  (**Fig 6B**), the depolarization evoked by hyperpolarizing a single photoreceptor is too small to substantially change the activation state of  $I_{KV}$ .



**Fig 5. Effects of voltage-dependent  $K^+$  currents on responses to hyperpolarization of one rod.** For all panels, number of connected rods, dendritic length, and voltage-dependent  $K^+$  current ( $I_{KV}$ ) density indicated in the figure.

- (A) Intensity-response relations of the four ON mBCs in **Table 3** to hyperpolarization of a single rod, with  $I_{KV}$  density set at  $25 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$ . In comparison to cells without  $I_{KV}$  (**Fig 4A**), there is an increase in response amplitude for the ON mBC with the smaller membrane surface area (#1), whereas  $I_{KV}$  slightly decreases the response amplitudes of the other three ON mBCs.
- (B) Membrane potential changes of ON mBCs to hyperpolarization of a single rod.  $I_{KV}$  hyperpolarizes all cells (compare with **Fig 4B**), exerting greater effect on cells connected to 354 (ON mBCs#3 and #4), due to higher driving force for  $I_{KV}$  at more depolarized potentials.
- (C) Data from (A), normalized. The gain of the rod:ON mBC synapse remains stable in all four cases and does not change significantly in relation to cells without  $I_{KV}$  (compare with **Fig 4C**).
- (D-F) Same as (A-C), for ON mBC with  $I_{KV} = 1600 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$ . Response amplitudes of all cells are smaller than in (A), and  $V_{\text{light}}$  is more hyperpolarized than in (B), further approaching the reversal potential of  $I_{KV}$ . Different from (C), the normalized input-output relations of ON mBCs with lower convergence in (F) have slightly higher gains.



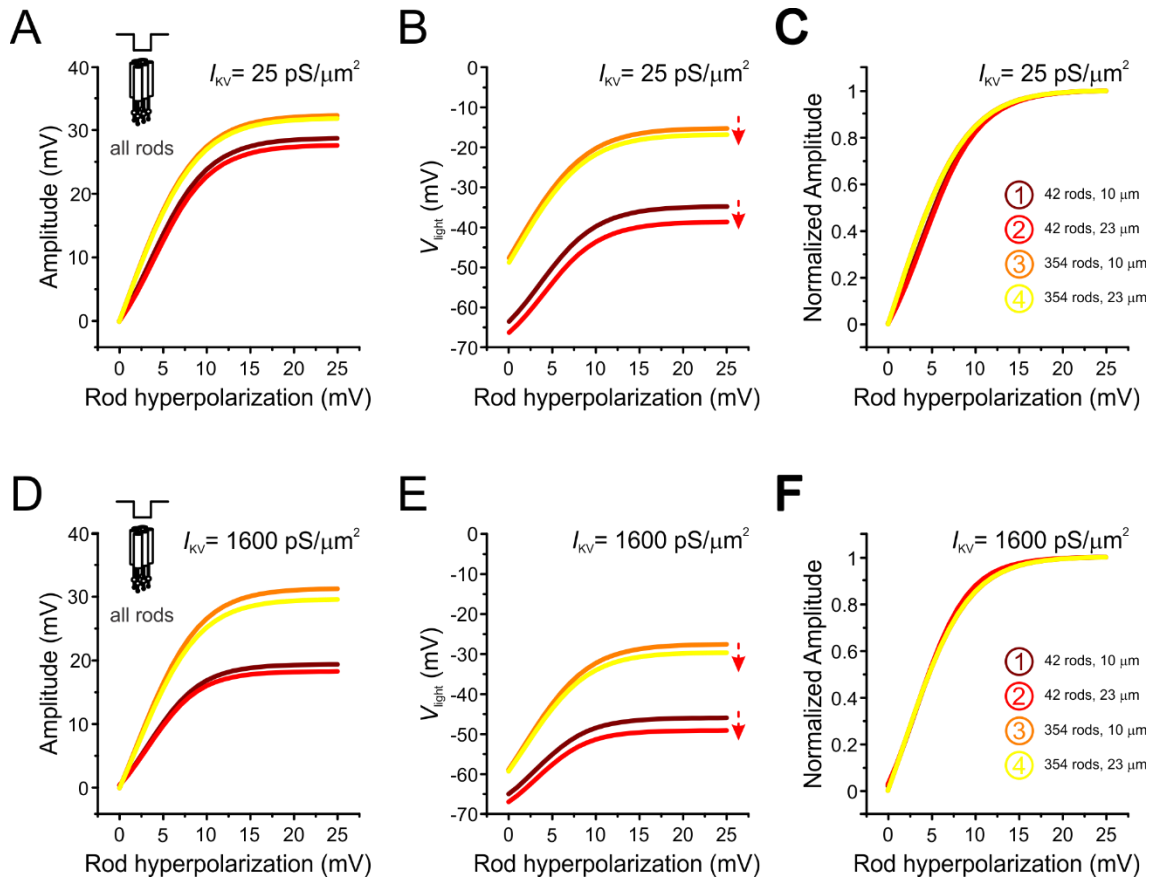


**Fig 6. Dendritic voltage-dependent  $K^+$  currents decrease differences in resting membrane potential and input resistance.**

(A) Resting potential ( $V_{rest}$ ) as a function of the density of voltage-dependent  $K^+$  currents ( $I_{KV}$ ) for the four ON mBCs modeled (dendrite length and number of connected rods indicated in the legend).  $I_{KV}$  hyperpolarizes  $V_{rest}$  and, in cells with high convergence (354 rods), brings  $V_{rest}$  towards that of ON mBCs connected to few rods (compare the sizes of the red arrows).

(B)  $I_{KV}$  decreases input resistance of all cells in (A) and decreases differences between the smallest cell and the remainder (red arrows).

When all rods are hyperpolarized concomitantly, differences in response amplitude caused by dendritic growth are reduced for both lower (Fig 7A) and higher  $I_{KV}$  densities (Fig 7D) in relation to when no  $I_{KV}$  was inserted in the dendrites of the model cells (Fig 4D). Also,  $I_{KV}$  causes response amplitudes of ON mBCs with low convergence to be distinctly smaller than those of cells connected to a larger number of rods (compare with Fig 4D). This happens because this  $I_{KV}$  density causes the resting membrane potential of ON mBCs with 42 rods to hyperpolarize by  $<2$  mV, while ON mBCs with 354 rods hyperpolarize up to 18 mV (Fig 6A), which increases the synaptic driving force and prevents clipping of rod-driven responses (Fig 7E).  $V_{light}$ , as expected, is hyperpolarized in all cases (Fig 7B and 7E), and the extent of those changes is dependent on  $I_{KV}$  density.



**Fig 7. Voltage-dependent  $K^+$  currents stabilize the gain of the rod: ON mBC synapse throughout growth.**

(A) Intensity-response relations of four modeled ON mBCs to hyperpolarization of all rods, with the density of the voltage-dependent  $K^+$  current ( $I_{KV}$ ) set at  $25 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$  (dendrite length and number of connected rods indicated in the legend). The response amplitudes are decreased in relation to **Fig 4D**, with a larger effect on connected to 42 rods (ON mBCs #1 and #2), and differences due to dendrite growth are almost negligible.

(B) Steady-state ON mBC membrane potential in response to rod hyperpolarization ( $V_{\text{light}}$ , **Fig 1D**) for the data in (A). In comparison with cells without  $I_{KV}$  (**Fig 4E**), there is a substantial hyperpolarization of ON mBC membrane potentials.

(C) The data from (A) was normalized to illustrate the much smaller leftward shift in the input-output relation caused by increasing the number of connected rods when compared to **Fig 4F**.

(D-F) Same as (A)–(C), for  $I_{KV} = 1600 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$ . Response amplitudes of ON mBCs connected to 42 rods are further reduced in comparison to (A),  $V_{\text{light}}$  becomes more hyperpolarized and differences in gain are further reduced.

Regarding gain,  $I_{KV}$  decreased growth-induced differences already at  $25 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$  (**Fig 7C**; compare with **Fig 4F**) and also at  $1600 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$  (**Fig 7F**). These results indicate that dendritic  $I_{KV}$  can stabilize the gain of the rod:ON mBC synapse, as suggested

elsewhere (Mao, MacLeish, & Victor, 2002). Since a high  $I_{KV}$  density induces large disparities in the response amplitudes of the four ON mBCs modeled (compare **Fig 7A** and **7D**), without a significant improvement in terms of gain stabilization (compare **Fig 7C** and **7F**), it seems likely that there must be an optimal density of voltage-gated  $K^+$  currents at the dendritic tips of ON mBCs.

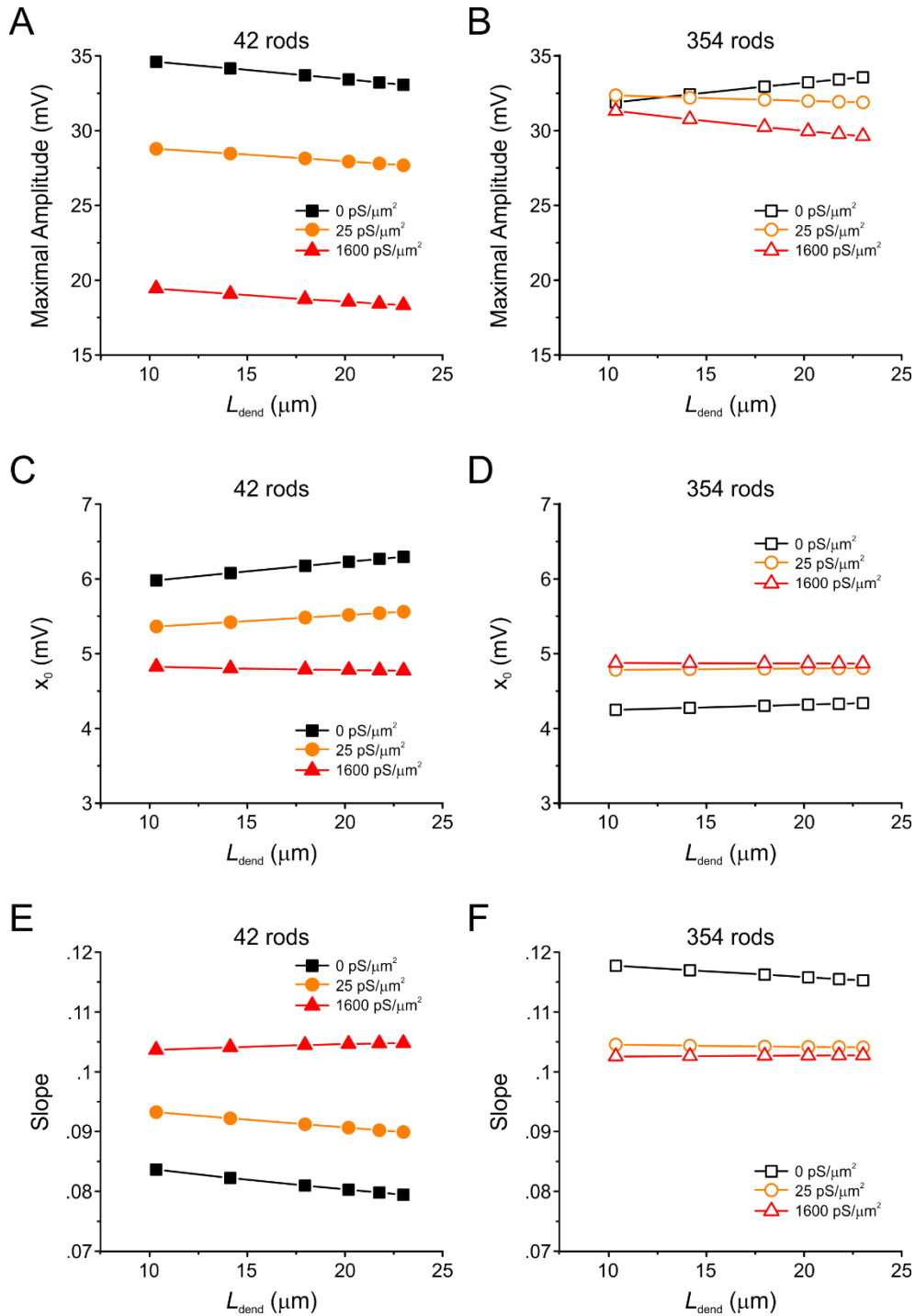
Compiling the effects of  $I_{KV}$  on the response properties of ON mBCs, **Fig 8** compares the maximal response amplitudes (**Fig 8A-B**), the centers of the input-output functions ( $x_0$ , **Fig 8C-D**), which serve as a measure of sensitivity, and the slope (gain) of the input-output relations for cells without  $I_{KV}$  (black symbols) and cells with 25 and 1600  $\text{pS}/\mu\text{m}^2$  of dendritic  $I_{KV}$ , respectively.  $I_{KV}$  decreases somatic response amplitude, most noticeably in ON mBCs connected to 42 rods (**Fig 8A**), but also, to a lesser extent, in those connected to 354 rods (**Fig 8B**). Although this may argue against a role of  $I_{KV}$  as buffer of growth-induced changes, both  $x_0$  and response gain decrease in ON mBCs connected to 42 rods (**Fig 8C** and **8E**) and increase in those connected to 354 rods (**Fig 8D** and **8F**). The net effect, observed by comparing **Fig 8C-D** and **Fig 8E-F** respectively, is that in cells containing dendritic  $I_{KV}$  the input-output functions are less affected by growth and synaptogenesis than those of ON mBCs that only contain passive mechanisms (black symbols).

#### 4.4.5. Voltage-gated $K^+$ currents accelerate ON mBC responses

So far, our data shows that the major determinant of gain at the rod:ON mBC synapse is the degree of synaptic convergence, followed by the size of the dendritic arbor, and that this gain is stabilized by dendritic voltage-dependent  $K^+$  currents. However, because signal transmission to the brain needs to occur within a narrow time window, response speed is another important factor that needs to be analyzed. As the retina expands and bipolar cells grow, their capacitance increases (**Table 3**). This increase in capacitive load could decrease response speed substantially. Since voltage-gated  $K^+$  currents also shape the time course of ON mBC rod-driven responses (Joselevitch et al., 2020), we next investigated the effect of  $I_{KV}$  on response latencies throughout growth.

Without  $I_{KV}$  (**Fig 9A** and **9B**; black symbols), dendritic growth increases response time-to-peak regardless of the degree of convergence, although this effect is larger in cells

connected to 42 rods (responses slow down by up to 20 ms with growth, **Fig 9A**); the lower input resistance of ON mBCs that receive input from 354 rods (**Fig 9B**) render these neurons faster and less prone to growth-induced slowing down of responses. This means that, in the absence of  $I_{KV}$ , ON mBCs of older animals would be faster, and therefore rod-driven signals would reach the brain quicker. Insertion of  $I_{KV}$  decreases these growth-induced differences by 40-65% and reduces peak latencies in all ON mBCs by almost half (**Fig 9A-B**). Together, these results indicate that dendritic voltage-gated  $K^+$  currents speed up and stabilize ON mBC responses throughout growth.



**Fig 8. Voltage-dependent  $K^+$  currents stabilize half-maximal response amplitude and slope throughout dendritic growth.**

(A) Maximal response amplitude as a function of dendritic length ( $L_{\text{dend}}$ ) for ON mBCs connected to 42 rods and with  $I_{KV}$  set at  $0 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$  (black squares),  $25 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$  (orange circles) and  $1600 \text{ pS}/\mu\text{m}^2$  (red triangles). In all cases,  $I_{KV}$  decreases maximal amplitudes.

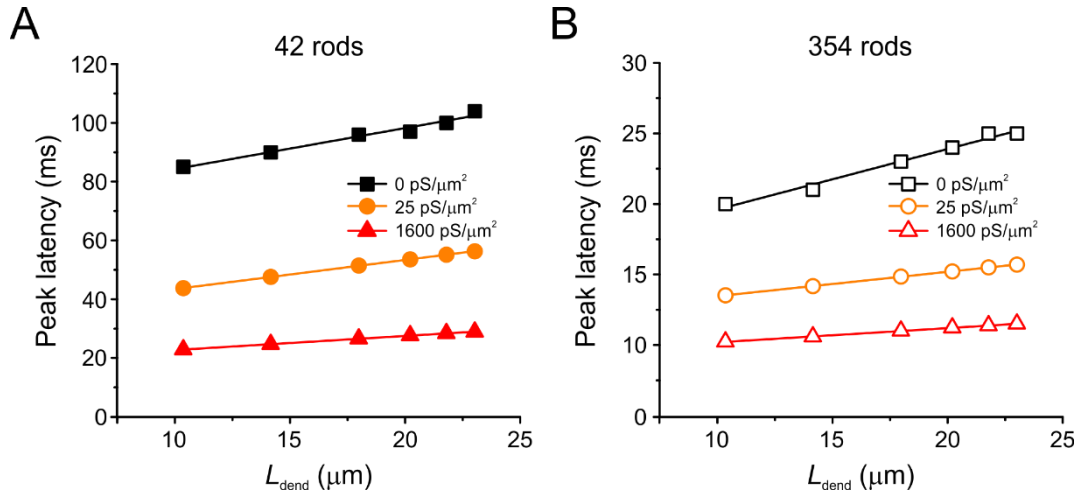
(B) Same as (A), for ON mBCs connected to 354 rods. Dendritic growth only decreases maximal amplitude in ON mBCs that have a depolarized  $V_{\text{rest}}$  (open squares; see Fig 6A). Overall, responses are more clumped together in comparison to (A) due to high rod input and its influence in  $R_{\text{in}}$  (see

open symbols in **Fig 6B**). **(C)** Rod polarization necessary for half-maximal amplitude ( $x_0$ ) of the input-output relation as a function of dendritic length ( $L_{\text{dend}}$ ) for ON mBCs with  $I_{\text{KV}}$  set at 0 pS/ $\mu\text{m}^2$  (black squares), 25 pS/ $\mu\text{m}^2$  (orange circles) and 1600 pS/ $\mu\text{m}^2$  (red triangles). In all cases,  $I_{\text{KV}}$  decreases  $x_0$ , which is equivalent to an increase in sensitivity.

**(D)** Same as **(C)**, for ON mBCs connected to 354 rods. Contrary to **(C)**,  $I_{\text{KV}}$  slightly increases  $x_0$ . The net effect, however, is a stabilization of  $x_0$  as synaptic convergence increases (i.e., the distance between corresponding solid and open symbols in **C-D** is smallest in cells that have  $I_{\text{KV}}=1600$  pS/ $\mu\text{m}^2$ ).

**(E)** Slope (gain) of the input-output function for ON mBCs connected to 42 rods and  $I_{\text{KV}}$  set at 0 pS/ $\mu\text{m}^2$  (black squares), 25 pS/ $\mu\text{m}^2$  (orange circles) and 1600 pS/ $\mu\text{m}^2$  (red triangles).  $I_{\text{KV}}$  increases the gain and stabilizes growth-induced changes.

**(F)** Same as **(E)**, for ON mBCs connected to 354 rods. Contrary to **(E)**,  $I_{\text{KV}}$  slightly decreases slope and leads to stabilization of gain as cells grow and increase synaptic convergence (**E-F**).



**Fig 9. Voltage-dependent  $\text{K}^+$  currents increase and stabilize BC response speed throughout growth.**

**(A)** Time-to-peak as a function of dendritic length ( $L_{\text{dend}}$ ) in ON mBCs connected to 42 rods. In cells without voltage-gated  $\text{K}^+$  channels (black squares), dendritic growth increases peak latency. Insertion of 25 pS/ $\mu\text{m}^2$  (orange circles) or 1600 pS/ $\mu\text{m}^2$  (red triangles) of  $I_{\text{KV}}$  reduces response latency and stabilizes values for all  $L_{\text{dend}}$ . Lines are linear fits to the data, adjusted  $R^2$  are 0.97, 0.99 and 0.99 for 0, 25 and 1600 pS/ $\mu\text{m}^2$ , respectively.

**(B)** Same as **(A)**, for ON mBCs connected to 354 rods. In the absence of  $I_{\text{KV}}$  (open squares), these neurons are faster than those in **(A)**, because of the lower input resistance. Here, too, however, dendritic growth leads to an increase in response latencies in cells without voltage-gated  $\text{K}^+$  channels. Insertion of 25 pS/ $\mu\text{m}^2$  (open circles) or 1600 pS/ $\mu\text{m}^2$  (open triangles) of  $I_{\text{KV}}$  reduces response latency and stabilizes values for all  $L_{\text{dend}}$  and makes them comparable to those in **(A)**. Lines are linear fits to the data, adjusted  $R^2$  are 0.98, 0.99 and 0.99 for 0, 25 and 1600 pS/ $\mu\text{m}^2$  respectively.

## 4.5. Discussion

Our simulations show that growth-induced morphological changes and synaptogenesis can greatly affect information processing in retinal bipolar cells. In the absence of compensatory mechanisms, larger ON mBCs have more depolarized resting potentials (**Fig 2**), are more sensitive (**Fig 4**) and slower (**Fig 9**) than smaller cells of the same class. The insertion of voltage-gated  $K^+$  currents at the dendritic tips of our computational model abolished these growth-induced gain differences (**Fig 8**) and, most importantly, significantly sped up responses (**Fig 9**).

### 4.5.1. Dendritic voltage-gated $K^+$ channels may be one of many gain control mechanisms in the rod pathway

The structural changes that occur to accommodate a new synapse are often taken for granted. In this study, we show that, if not controlled, dendritic growth and increases in synaptic convergence can significantly affect the synaptic input-output function and somatic signal integration of bipolar cells. This is in stark contrast with the relative stability of our perceptual world. To prevent large shifts in sensitivity and processing speed as we behave, grow, and change, dedicated gain control mechanisms must be in place to counteract and minimize alterations in neuronal responses that are not directly linked to stimulus properties.

Several mechanisms were described in the rod pathway. One of them is at the postsynaptic intracellular amplification cascade of rod bipolar cells, as a means of improving signal-to-noise ratio in the rod-to-bipolar cell transmission at low light levels (Field & Rieke, 2002; Sampath & Rieke, 2004). Most of the gain control in the rod pathway is however thought to occur at the rod bipolar-to-ganglion cell synapse (Demb, 2008; Care et al., 2020). Here we show that voltage-gated  $K^+$  channels located at the bipolar cell dendrites can also control the gain and speed of rod-driven signals in bipolar cells, effectively counteracting growth-induced structural changes at the dendritic arbor.

While such voltage-gated  $K^+$  channels were described in fish ON mBCs (Joselevitch et al., 2020) and in mice (Klumpp et al., 1995), evidence in favor of dendritic voltage-gated currents as a ubiquitous gain control mechanism is still lacking. First,

although the light responses of rod-driven bipolar cells are transient in the dogfish (Ashmore & Falk, 1980), goldfish (Joselevitch & Kamermans, 2007), carp (Saito & Kujiraoka, 1982; Saito, Kondo, & Toyoda, 1979), salamander (Wu, 1985), mice (Berntson, Smith, & Taylor, 2004; Snellman & Nawy, 2002) and rabbit (Dacheux & Raviola, 1986), response transientness in these species could also be generated by mechanisms located in the terminal (Care et al., 2020; Tachibana & Kaneko, 1987; Roska, Nemeth, Orzo, & Werblin, 2000; Demb, 2008). Second, multiple dendritic mechanisms could help repolarize and speed up bipolar cell responses (Awatramani & Slaughter, 2000). This seems to be the case in mouse, because in this species at least part of the transientness generated at the dendrites in *rBCs* was attributed to  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent feedback on the TRMP1 channel (Berntson et al., 2004; Snellman & Nawy, 2002). Third, *rBCs* are sustained in some species, such as the rat (Euler & Masland, 2000; Oesch & Diamond, 2011). Together, these results argue against a single gain control mechanism in the rod pathway.

#### **4.5.2. Implications for the ageing brain**

The visual scene is constantly changing, either as a function of the viewer's behavior or of the environment itself. This creates pressure to speed up neuronal processing and, consequently, reaction times (Rayner, Smith, Malcolm, & Henderson, 2009). The retina is therefore equipped with several mechanisms that accelerate response timings (Gollisch, 2009); voltage-gated currents are one such mechanism (Beech & Barnes, 1989; Tian, Jarsky, Murphy, Rieke, & Singer, 2010).

Dendrites can affect the speed of neuronal response (Vetter, Roth, & Hausser, 2001; Eyal, Mansvelder, de Kock, & Segev, 2014). This happens because dendrites comprise much of the pathway that visual information flows through. Age-related dendritic growth occurs in the retina of several species, including humans (Corredor et al., 2019; Eliasieh et al., 2007; Liets et al., 2006). While in fish bipolar cells dendritic growth is constant throughout life (Corredor et al., 2019; Kock & Stell, 1985; Ishida et al., 1980), in mammals this process is thought to be a mechanism to counteract loss of photoreceptors caused by normal ageing (Liets et al., 2006; Terzibasi et al., 2009; Beier et al., 2017; Sher et al., 2013; Beier, Palanker, & Sher, 2018), or by diseases such as age-



related macular degeneration and photoreceptor synaptopathy (Sullivan, Woldemussie, & Pow, 2007; Specht et al., 2007).

Our results show that decreases in rod convergence and dendritic growth can hyperpolarize bipolar cells and impact their response amplitudes and responses speed significantly. Such modifications could contribute to age-related loss of function. In humans, decreases in processing speed are proposed to be one of the main factors contributing to not only visual impairments in motion perception, but also in cognitive decline (Salthouse, Hancock, Meinz, & Hambrick, 1996; Salthouse, 1996; Snowden & Kavanagh, 2006; Deary, Johnson, & Starr, 2010), which is largely attributed to neuronal plasticity that negatively impacts brain functioning (Mahncke, Bronstone, & Merzenich, 2006; Spear, 1993). However, there is evidence in literature that neurons employ mechanisms to counteract the effects of synaptic loss and dendritic remodeling onto response properties. This seems to be the case in hippocampal neurons, for instance, in which age-related synaptic loss does not seem to impact membrane resting potential or response properties (Burke & Barnes, 2006; Barnes & McNaughton, 1980).

In our model, dendritic voltage-gated  $K^+$  currents could stabilize gain and response timing despite large changes in dendritic length and synaptic convergence. It seems plausible that this conductance could at least partially counteract the effects of ageing in different species. Whether this is the case in humans remains to be determined, since human electroretinograms display increased implicit response timings in older subjects (Freund, Watson, Gilmour, Gaillard, & Sauve, 2011; Gerth, Garcia, Ma, Keltner, & Werner, 2002).

## Capítulo 5. Discussão e Conclusão

A neurociência é um esforço multidisciplinar, e avanços tecnológicos tornam possíveis cada vez mais interações entre as disciplinas que a compõem. Os modelos computacionais do sistema nervoso que surgiram em meados do século XX exemplificam esse conceito: a partir dos estudos de McCulloch & Pitts (1943) tentando identificar no funcionamento neuronal o formalismo computacional definido por Turing (1936), facilitou-se o entendimento de que neurônios são entidades computacionais – sendo que, atualmente, a afirmação é trivial.

Como discutido no capítulo 1, a ideia de “computador” foi central para o estudo do sistema nervoso ao longo do século XX. Essa importância ocorreu em todas as escalas de estudo, da micro- à macroscópica, já que tais ideias estavam sendo aplicadas não apenas para o estudo de neurônios, mas também da cognição como um todo, incorporando a analogia de que a tarefa de entender a cognição é semelhante à tarefa de entender como um computador foi programado (1967). Para isso, também deve-se destacar a extrema importância do conceito formal de informação desenvolvido por Shannon (1948), de extrema importância para todas as escalas de análise do sistema nervoso. Tais avanços teóricos ocorreram em conjunção com os avanços tecnológicos que permitiram a construção das entidades físicas, “máquinas”, chamadas de computadores.

Embora com a mesma base conceitual, o entendimento de que computações neuronais levam à cognição é, para a Neurociência, um grande desafio, ainda cheio de incógnitas. Há todavia alguns exemplos que permitem um vislumbre de como é a relação entre computações neuronais e fenômenos cognitivos; um exemplo instrutivo é o caso da relação entre a potenciação e depressão de longa duração (LTP e LTD) e a aprendizagem (Hawkins, Abrams, Carew, & Kandel, 1983). Também instrutivas são as considerações teóricas que levaram a tais estudos experimentais. Nesse sentido, destaca-se o trabalho de Donald Hebb (1949) postulando a teoria de “LTP/LTD” que seria confirmada em estudos fisiológicos anos depois (Bliss & Lomo, 1973). Além deste postulado, Hebb – que era um psicólogo e preocupava-se com questões comportamentais e cognitivas – sugere que tais processos levariam a associações de neurônios comunicantes de alta eficiência (*cell assemblies*) e, além disso, o fluxo de informação elétrica que passaria de um grupo destas “associações” a outro formaria uma sequência de fases (*phase sequence*) que poderia ser

aproximado ao conceito de cognição (Hebb, 1949). Este é um exemplo de esforço teórico que visa traçar uma ligação entre neurônios, em escala microscópica, e fenômenos cognitivos complexos de escala macroscópica.

Existem ainda outros exemplos deste tipo, como discutido no capítulo 1. Por esse ângulo, a pesquisa fundamentada nos capítulos 2 e 3, e apresentada no capítulo 4, visa contribuir para essa investigação, utilizando a primeira sinapse visual da retina como um modelo útil de estudo do crescimento e envelhecimento (em termos da reestruturação neuronal e variações em conexões sinápticas naturalmente observados durante a vida). Sabe-se que a perda de fotorreceptores pode afetar o processamento da informação visual, e, em casos extremos, interrompê-lo por completo. Todavia, ainda pouco se sabe como isso se dá em termos de resiliência sináptica e mecanismos de controle de ganho, tanto em casos de envelhecimento natural quanto em casos de doenças. A proposta discutida no capítulo 4, de que canais de potássio dependentes de voltagem localizados nos dendritos de células bipolares servem como um possível mecanismo de estabilização da resposta frente a mudanças relacionadas ao crescimento e/ou envelhecimento, tem como intuito encontrar princípios universais em um caso particular e analisar mecanismos microscópicos subjacentes a fenômenos macroscópicos.

Buscamos construir um modelo computacional da primeira sinapse visual, incorporando características encontradas em diversos estudos eletrofisiológicos. Além disso, um princípio geral que buscamos pautar nossas análises é o de estabilidade de resposta, pois a eficiência de um sistema computacional está comprometida quando o mesmo estímulo é computado de diversas maneiras ao longo do tempo, devido exclusivamente a alterações internas ao sistema. No caso do sistema visual, quanto mais cedo nas etapas de processamento de informação tal estabilidade for comprometida, maior o potencial desajuste e diferencial de resposta, já que, como discutido no capítulo 4, há diversos mecanismos de controle de ganho que podem ampliar pequenas diferenças no início da visão. Se o sistema for instável, processos de aprendizagem e memória estariam necessariamente comprometidos, já que haveria dificuldade em reconhecer um mesmo estímulo em diferentes apresentações. Por conta disso, neurônios contam com diversos mecanismos de controle de ganho, que, entre outras coisas, conferem resiliência e robustez de resposta (Dunn, Doan, Sampath, & Rieke, 2006; Schwartz & Rieke, 2013; Joselevitch & Kamermans, 2013). Em nossa pesquisa, a apresentação inicial do modelo de célula bipolar apenas com as sinapses e canais passivos serviu justamente para mostrar a importância de tais mecanismos, pois, sem eles, neurônios estariam sujeitos a grandes

variações no processamento de um mesmo sinal sináptico. A comparação posterior, com células bipolares com canais ativos em seus dendritos, informa como tais mecanismos de controle de ganho podem ter efeitos notáveis no processamento de informação visual.

A estabilidade e rapidez de resposta neuronal alcançadas com a inserção de canais de potássio dependentes de voltagem nos dendritos da célula bipolar salientam duas temáticas que merecem ser mais bem estudadas. Em primeiro lugar, outras funções de canais dependentes de voltagem que estão além de seu já consolidado papel na geração do potencial de ação (Dhingra, Freed, & Smith, 2005; Dumenieu, Oule, Kreutz, & Lopez-Rojas, 2017; Joselevitch, Klooster, & Kamermans, 2020). Em segundo lugar, as capacidades computacionais dos dendritos. Nas últimas décadas, avanços tecnológicos vêm permitindo um estudo mais detalhado da funcionalidade dos processos dendríticos (Hausser & Mel, 2003; Stuart, Spruston, & Häusser, 2007; Eyal, Mansvelder, de Kock, & Segev, 2014), e indicando que eles são elementos essenciais para as propriedades computacionais de qualquer neurônio.

## Referências

### Capítulo 1

- Ames, A., & Nesbett, F. B. (1981). In Vitro Retina as an Experimental Model of the Central Nervous System. *Journal of Neurochemistry*, 37(4), 867–877.
- Anderson, M. (2003). Embodied Cognition: A field guide. *Artificial Intelligence*, 149(1), 91-130.
- Baars, B. J. (2002). The conscious access hypothesis: origins and recent evidence. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(1), 47–52.
- Barch, D. M., Burgess, G. C., Harms, M. P., Petersen, S. E., Schlaggar, B. L., Corbetta, M., ... Van Essen, D.C. (2013). NeuroImage Function in the human connectome: Task-fMRI and individual differences in behavior. *NeuroImage*, 80, 169–189.
- Barlow, H. B. (1972). Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception*, 1(4), 371–94.
- Benjafield, J. G. (1997). *Cognition* (Vol. 2). New Jersey: Prentice-Hall.
- Berman, M. G., Jonides, J., & Nee, D. E. (2006). Studying mind and brain with fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*.1(2), 158–161.
- Berntson, A., Smith, R. G., & Taylor, W. R. (2004). Transmission of single photon signals through a binary synapse in the mammalian retina. *Visual Neuroscience*, 21(5), 693–702.
- Blass, A., & Gurevich, Y. (2003). Algorithms: A Quest for Absolute Definitions. *Bulletin of European Association for Theoretical Computer Science*, 81, 283-311.
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232(2), 331–56.
- Brookshear, J. G. (2003). *Computer science: an overview*. Boston: Addison Wesley.
- Brown, T. H., Kairiss, E. W., & Keenan, C. L. (1990). Hebbian Synapses: Biophysical Mechanisms and Algorithms. *Annual Review of Neuroscience*, 13(1), 475–511.
- Caporale, N., & Dan, Y. (2008). Spike Timing–Dependent Plasticity: A Hebbian Learning Rule. *Annual Review of Neuroscience*, 31(1), 25–46.
- Cavanagh, P. (2011). Visual cognition. *Vision Research*, 51(13), 1538–1551.
- Chomsky, N. (2009). *Linguagem e mente* (3rd ed.). São Paulo: Editora Unesp.
- Churchland, P. S., & Sejnowski, T. J. (1988). Perspectives on cognitive neuroscience. *Science*, 242(0036–8075), 741–745.

- Churchland, P. S., & Sejnowski, T. J. (1992). *The Computational Brain*. Cambridge: MIT Press.
- Clarke, E. (1963). Aristotelian concepts of the form and function of the brain. *Bulletin of the History of Medicine*, 37, 1–14.
- Coltheart, M. (2010). Levels of explanation in cognitive science. *Proceedings of the 9th Conference of the Australasian Society for Cognitive Science*.
- Crick, F., & Koch, C. (1990). Towards a neurobiological theory of consciousness. *Seminars in Neuroscience*, 2, 263–275.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' error: emotion, reason and the human brain*. New York: Penguin Books.
- Dehaene, S., & Naccache, L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition*, 79, 1–37.
- Descartes, R. (2008a). *A discourse on the method of correctly conducting one's reason and seeking truth in the sciences*. New York: Oxford University Press.
- Descartes, R. (2008b). *Meditations on first philosophy: with selections from the Objections and replies*. New York: Oxford University Press.
- Doya, K. (2007). *Bayesian brain: probabilistic approaches to neural coding*. Cambridge: MIT Press.
- Dutra, L. H. de A. (2010). *Introdução à epistemologia*. São Paulo: Editora Unesp.
- Eliasmith, C. (2007). Computational Neuroscience. In P. Thagard (Ed.), *Philosophy of Psychology and Cognitive Science*. New York: Elsevier.
- Fenko, L., Yizhar, O., & Deisseroth, K. (2011). The development and application of optogenetics. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 389–412.
- Field, G. D., Sampath, A. P., & Rieke, F. (2005). Retinal processing near absolute threshold: from behavior to mechanism. *Annual Review of Physiology*, 67, 491–514.
- Finger, S. (1994). *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*. New York: Oxford University Press.
- Fornito, A., Zalesky, A., & Breakspear, M. (2015). The connectomics of brain disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(3), 159–172.
- Friston, K. (2012). The history of the future of the Bayesian brain. *NeuroImage*, 62(2), 1230–1233.
- Gangopadhyay, N., & Kiverstein, J. (2009). Enactivism and the unity of perception and action. *Topoi*, 28(1), 63–73.

- Geisler, W. S. (2008). Visual Perception and the Statistical Properties of Natural Scenes. *Annual Review of Psychology*, 59(1), 167–192.
- Gibson, J. J. (1950). *Perception of the Visual World*. Boston: Houghton Mifflin.
- Gibson, J. J. (1986). *The Ecological Approach to Visual Perception*. Boston: Houghton Mifflin.
- Gollisch, T., & Meister, M. (2010). Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron*, 65(2), 150–164.
- Hamer, R. D., Nicholas, S. C., Tranchina, D., Liebman, P. A., & Lamb, T. D. (2003). Multiple Steps of Phosphorylation of Activated Rhodopsin Can Account for the Reproducibility of Vertebrate Rod Single-photon Responses. *The Journal of General Physiology*, 122(4), 419–444.
- Hardcastle, V. G., & Hardcastle, K. (2015). Marr’s Levels Revisited: Understanding How Brains Break. *Topics in Cognitive Science*, 7(2), 259–273.
- Hebb, D. O. *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. New Jersey: L.Erlbaum Associates.
- Hecht, S., Shlaer, S., & Pirenne, M. H. (1942). Energy, Quanta, and Vision. *The Journal of General Physiology*, 25(6), 819–40.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1963). Shape and arrangement of columns in cat’s striate cortex. *The Journal of Physiology*, 165(3), 559–68.
- Hume, D. (1975). *Enquiries Concerning Human Understanding and Concerning the Principles of Morals* (Third Edition). Oxford: Oxford University Press.
- Jenkins, H. S. (2008). Gibson’s “Affordances”: Evolution of a Pivotal Concept. *Journal of Scientific Psychology*, 34-5.
- Johnson, M. (2016). Marr’s levels and the minimalist program. *Psychonomic Bulletin & Review*, 1–4.
- Kant, I. (2014). *Prolegômenos a qualquer metafísica futura que possa apresentar-se como ciência* (1a. ed.). São Paulo: Estação Liberdade.
- Knill, D. C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neurosciences*, 27(12), 712–719.
- Kolb, B., & Bryan. (2003). The impact of the Hebbian learning rule on research in behavioural neuroscience. *Canadian Psychology*, 44(1), 14–16.
- Korn, H., & Faber, D. S. (2005). The Mauthner Cell Half a Century Later: A Neurobiological Model for Decision-Making? *Neuron*, 47(1), 13–28.
- Kriegeskorte, N. (2015). Deep Neural Networks: A New Framework for Modeling Biological Vision and Brain Information Processing. *Annual Review of Vision Science*, 1, 417-446.

- Lamb, T. D., & Pugh, E. N. (2004). Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Progress in Retinal and Eye Research*, 23(3), 307–380.
- Lamb, T. D., & Pugh, E. N. (2006). Phototransduction, Dark Adaptation, and Rhodopsin Regeneration: The Proctor Lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(12), 5137–5152.
- Land, M. F. (2006). Eye movements and the control of actions in everyday life. *Progress in Retinal and Eye Research*, 25(3), 296–324.
- Langley, P., Laird, J. E., & Rogers, S. (2009). Cognitive architectures: Research issues and challenges. *Cognitive Systems Research*, 10(2), 141–160.
- Lechner, H. A., & Byrne, J. H. (1998). New Perspectives on Classical Conditioning: a Synthesis of Hebbian and Non-Hebbian Mechanisms. *Neuron*, 20(3), 355–358.
- Lipin, M. Y., Smith, R. G., & Taylor, W. R. (2010). Maximizing contrast resolution in the outer retina of mammals. *Biological Cybernetics*, 103(1), 57–77.
- Luria, A. R. (1973). *The working brain an introduction to neuropsychology*. New York: Basic Books.
- Lyubarsky, A. L., Daniele, L. L., & Pugh, E. N. (2004). From candelas to photoisomerizations in the mouse eye by rhodopsin bleaching in situ and the light-rearing dependence of the major components of the mouse ERG. *Vision Research*, 44(28), 3235–3251.
- Lyubarsky, A. L., & Pugh, E. N. (1996). Recovery phase of the murine rod photoresponse reconstructed from electroretinographic recordings. *Journal of Neuroscience*, 16(2), 563–71.
- Marr, D. (1982). *Vision*. Cambridge: MIT Press.
- Marr, D., & Poggio, T. (1976). From Understanding Computation to Understanding Neural Circuitry. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 14, 470–470.
- Masland, R. H. (2011). Cell populations of the retina: the Proctor lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(7), 4581–91.
- Masland, R. H. (2012). The tasks of amacrine cells. *Visual Neuroscience*, 29(1), 3–9.
- Masland, R. H. (2012). The neuronal organization of the retina. *Neuron*, 76(2), 266–80.
- McClamrock, R. (1991). Marr's three levels: A re-evaluation. *Minds and Machines*, 1 (2), 185–196.
- Miller, G. A. (2003). The cognitive revolution: a historical perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(3), 141–144.
- Neisser, U. (1967). *Cognitive Psychology* (1a. ed.). New York: Appleton-Century-Crofts.



- Newell, A., & Simon, H. A. (1976). Computer science as empirical inquiry: symbols and search. *Communications of the ACM*, 19(3), 113–126.
- Peebles, D., & Cooper, R. P. (2015). Thirty Years After Marr's Vision: Levels of Analysis in Cognitive Science. *Topics in Cognitive Science*, 7(2), 187–190.
- Pinker, S. (1985). *Visual cognition* (1a. ed.). Cambridge: MIT Press.
- Popper, K. (2010). *Popper: textos escolhidos* (1ª. ed.). Rio de Janeiro: Contraponto.
- Popper, K. (2013). *Lógica da Pesquisa Científica* (2s. ed.). São Paulo: Cultrix.
- Pylyshyn, Z. (1999). Is vision continuous with cognition? The case for cognitive impenetrability of visual perception. *The Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 341-65-423.
- Rao, R. P. N., Olshausen, B. A., & Lewicki, M. S. (2002). *Probabilistic Models of the Brain: Perception and Neural Function*. Cambridge: MIT Press.
- Richards, W. (2012). Marr, Gibson, and Gestalt: A challenge. *Perception*, 41(9), 1024-6.
- Rodieck, R. W. (1998). *The first steps in seeing*. Sunderland: Sinauer Associates.
- Stuart, G., Spruston, N., & Hausser, M. (2007). *Dendrites*. (Vol. 2). New York: Oxford University Press.
- Taylor, W. R., He, S., Levick, W. R., & Vaney, D. I. (2000). Dendritic computation of direction selectivity by retinal ganglion cells. *Science*, 289(5488), 2347–2350.
- Taylor, W. R., & Smith, R. G. (2012). The role of starburst amacrine cells in visual signal processing. *Visual Neuroscience*, 29(1), 73–81.
- Torben-Nielsen, B., & Stiefel, K. M. (2010). An Inverse Approach for Elucidating Dendritic Function. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 4, 128.
- Tsao, D. Y., & Livingstone, M. S. (2008). Mechanisms of Face Perception. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 411-437.
- Tukker, J. J., Taylor, W. R., & Smith, R. G. (2004). Direction selectivity in a model of the starburst amacrine cell. *Visual Neuroscience*, 21(4), 611–25.
- Tye, K. M., & Deisseroth, K. (2012). Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(4), 251–266.
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E. J., Yacoub, E., & Ugurbil, K. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: An overview. *NeuroImage*, 80, 62–79.
- Varela, F. J., Thompson, E., & Rosch, E. (1991). *The Embodied Mind: Cognitive Science and Human Experience*. Cambridge: MIT Press.

- Warren, W. H. (2012). Does this computational theory solve the right problem? Marr, Gibson, and the goal of vision. *Perception*, *41*(9), 1053-60.
- Westheimer, G., & Blair, S. M. (1975). The ocular tilt reaction - a brainstem oculomotor routine. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *14*(11), 833-839.
- Williams, L. M. (2016). Precision psychiatry: a neural circuit taxonomy for depression and anxiety. *The Lancet Psychiatry*, *3*(5), 472-480.
- Williams, L. M., Goldstein-Piekarski, A. N., Chowdhry, N., Grisanzio, K. A., Haug, N. A., Samara, Z., Etkin, A., O'Hara, R., Schatzberg, A.F., Suppes, T., & Yesavage, J. (2016). Developing a clinical translational neuroscience taxonomy for anxiety and mood disorder: protocol for the baseline- follow up Research domain criteria Anxiety and Depression. *BMC Psychiatry*, *16*(68).
- Wilson, R. A., & Foglia, L. (2015). *Embodied cognition*. California: The Stanford Encyclopedia of Philosophy.

## Capítulo 2

- Arriza, J. L., Eliasof, S., Kavanaugh, M. P., & Amara, S. G. (1997). Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance. *PNAS*, *94*, 4155-4160.
- Barlow, H. B. (1972). Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception*, *1*, 371-394.
- Beech, D. J. & Barnes, S. (1989). Characterization of a voltage-gated K<sup>+</sup> channel that accelerates the rod response to dim light. *Neuron*, *3*, 573-581.
- Behrens, C., Schubert, T., Haverkamp, S., Euler, T., & Berens, P. (2016). Connectivity map of bipolar cells and photoreceptors in the mouse retina. *Elife.*, *5*.
- Euler, T., Haverkamp, S., Schubert, T., & Baden, T. (2014). Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nature Reviews in Neuroscience*, *15*, 507-519.
- Gollisch, T. & Meister, M. (2010). Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron*, *65*, 150-164.
- Hamill, O. P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B., & Sigworth, F. J. (1981). Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Archives.*, *391*, 85-100.
- Hawkins, J. & Ahmad, S. (2016). Why Neurons Have Thousands of Synapses, a Theory of Sequence Memory in Neocortex. *Frontiers in Neural Circuits*, *10*, 23.
- Hawkins, R. D., Abrams, T. W., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1983). A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science*, *219*, 400-405.

- Hebb, D. O. *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. New Jersey: L.Erlbaum Associates.
- Hille, B. (2001). *Ion Channels of Excitable Membranes*. (3a. ed.) Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates.
- Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, *117*, 500-544.
- Jazayeri, M. & Afraz, A. (2017). Navigating the Neural Space in Search of the Neural Code. *Neuron*, *93*, 1003-1014.
- Larderet, I., Fritsch, P. M., Gendre, N., Neagu-Maier, G. L., Fetter, R. D., Schneider-Mizell, C. M. et al. (2017). Organization of the *Drosophila* larval visual circuit. *Elife.*, *6*.
- Leopoldo, K. (2017). *O efeito das condutâncias dependentes de voltagem e de glutamato nas respostas à luz da célula bipolar ligada a bastonetes: um estudo computacional*. (Tese de Mestrado), Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Magee, J. C. (2000). Dendritic integration of excitatory synaptic input. *Nature Reviews in Neuroscience*, *1*, 181-190.
- Marr, D. (1974). The computation of lightness by the primate retina. *Vision Research*, *14*, 1377-1388.
- McCulloch, W. S. & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biology*, *52*, 99-115.
- Puthussery, T., Percival, K. A., Venkataramani, S., Gayet-Primo, J., Grunert, U., & Taylor, W. R. (2014). Kainate receptors mediate synaptic input to transient and sustained OFF visual pathways in primate retina. *Journal of Neuroscience*, *34*, 7611-7621.
- Rall, W. (1962a). Electrophysiology of a dendritic neuron model. *Biophysical Journal*, *2*, 145-167.
- Rall, W. (1962b). Theory of physiological properties of dendrites. *Annals of the New York Academy of Sciences.*, *96*, 1071-1092.
- Ribeiro, F. M., Camargos, E. R., de Souza, L. C., & Teixeira, A. L. (2013). Animal models of neurodegenerative diseases. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *35 Suppl 2*, S82-S91.
- Roth, A. & Hausser, M. (2001). Compartmental models of rat cerebellar Purkinje cells based on simultaneous somatic and dendritic patch-clamp recordings. *Journal of Physiology*, *535*, 445-472.
- Vanleeuwen, M. T., Joselevitch, C., Fahrenfort, I., & Kamermans, M. (2007). The contribution of the outer retina to color constancy: a general model for color

constancy synthesized from primate and fish data. *Visual Neuroscience*, 24, 277-290.

Zenisek, D., Steyer, J. A., & Almers, W. (2000). Transport, capture and exocytosis of single synaptic vesicles at active zones. *Nature*, 406, 849-854.

### Capítulo 3

Arriza, J. L., Eliasof, S., Kavanaugh, M. P., & Amara, S. G. (1997). Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance. *PNAS*, 94, 4155-4160.

Behrens, C., Schubert, T., Haverkamp, S., Euler, T., & Berens, P. (2016). Connectivity map of bipolar cells and photoreceptors in the mouse retina. *Elife.*, 5.

Berntson, A., Smith, R. G., & Taylor, W. R. (2004). Postsynaptic calcium feedback between rods and rod bipolar cells in the mouse retina. *Visual Neuroscience*, 21, 913-924.

Borghuis, B. G., Looger, L. L., Tomita, S., & Demb, J. B. (2014). Kainate receptors mediate signaling in both transient and sustained OFF bipolar cell pathways in mouse retina. *Journal of Neuroscience*, 34, 6128-6139.

Brandstatter, J. H. & Hack, I. (2001). Localization of glutamate receptors at a complex synapse. The mammalian photoreceptor synapse. *Cell Tissue Research*, 303, 1-14.

Corredor, V. H., da Silva, F. T., Baran, L. C. P., Ventura, D. F., & Joselevitch, C. (2019). Distribution and density of mixed-input ON bipolar cells of the goldfish (*Carassius auratus*) during growth. *Journal of Comparative Neurology*, 527, 903-915.

DeVries, S. H. (2000). Bipolar cells use kainate and AMPA receptors to filter visual information into separate channels. *Neuron*, 28, 847-856.

Euler, T., Haverkamp, S., Schubert, T., & Baden, T. (2014). Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nature Reviews in Neuroscience*, 15, 507-519.

Euler, T. & Masland, R. H. (2000). Light-evoked responses of bipolar cells in a mammalian retina. *Journal of Neurophysiology.*, 83, 1817-1829.

Euler, T. & Wassle, H. (1995). Immunocytochemical identification of cone bipolar cells in the rat retina. *Journal of Comparative Neurology*, 361, 461-478.

Fahey, P. K. & Burkhardt, D. A. (2003). Center-surround organization in bipolar cells: symmetry for opposing contrasts. *Visual Neuroscience*, 20, 1-10.

Falk, G. (1988). Signal transmission from rods to bipolar and horizontal cells: A synthesis. *Progress in Retinal Research*, 255-279.

- Ghosh, K. K., Bujan, S., Haverkamp, S., Feigenspan, A., & Wassle, H. (2004). Types of bipolar cells in the mouse retina. *Journal of Comparative Neurology*, *469*, 70-82.
- Gollisch, T. & Meister, M. (2010). Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron*, *65*, 150-164.
- Grant, G. B. & Dowling, J. E. (1995). A glutamate-activated chloride current in cone-driven ON bipolar cells of the white perch retina. *Journal of Neuroscience*, *15*, 3852-3862.
- Haverkamp, S., Specht, D., Majumdar, S., Zaidi, N. F., Brandstatter, J. H., Wasco, W. et al. (2008). Type 4 OFF cone bipolar cells of the mouse retina express calnenilin and contact cones as well as rods. *Journal of Comparative Neurology*, *507*, 1087-1101.
- Huang, Y. Y., Haug, M. F., Gesemann, M., & Neuhaus, S. C. (2012). Novel expression patterns of metabotropic glutamate receptor 6 in the zebrafish nervous system. *PLoS.One.*, *7*, e35256.
- Ishida, A. T., Stell, W. K., & Lightfoot, D. O. (1980). Rod and cone inputs to bipolar cells in goldfish retina. *Journal of Comparative Neurology*, *191*, 315-335.
- Jackman, S. L., Choi, S. Y., Thoreson, W. B., Rabl, K., Bartoletti, T. M., & Kramer, R. H. (2009). Role of the synaptic ribbon in transmitting the cone light response. *Nature Neuroscience*, *12*, 303-310.
- Johns, P. R. & Easter, S. S., Jr. (1977). Growth of the adult goldfish eye. II. Increase in retinal cell number. *Journal of Comparative Neurology*, *176*, 331-341.
- Joselevitch, C. & Kamermans, M. (2007). Interaction between rod and cone inputs in mixed-input bipolar cells in goldfish retina. *Journal of Neuroscience Research.*, *85*, 1579-1591.
- Joselevitch, C. & Kamermans, M. (2009). Retinal parallel pathways: seeing with our inner fish. *Vision Research*, *49*, 943-959.
- Klumpp, D. J., Song, E. J., Ito, S., Sheng, M. H., Jan, L. Y., & Pinto, L. H. (1995). The Shaker-like potassium channels of the mouse rod bipolar cell and their contributions to the membrane current. *Journal of Neuroscience*, *15*, 5004-5013.
- Koike, C., Numata, T., Ueda, H., Mori, Y., & Furukawa, T. (2010). TRPM1: a vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function. *Cell Calcium*, *48*, 95-101.
- Koike, C., Obara, T., Uriu, Y., Numata, T., Sanuki, R., Miyata, K. et al. (2010). TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *PNAS*, *107*, 332-337.
- Kolb, H. (2011). *Simple Anatomy of the Retina. In Webvision*. Utah: Moran Eye Center.
- Leopoldo, K. (2017). *O efeito das condutâncias dependentes de voltagem e de glutamato nas respostas à luz da célula bipolar ligada a bastonetes: um estudo*

*computacional*. (Tese de Mestrado), Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

- Mataruga, A., Kremmer, E., & Muller, F. (2007). Type 3a and type 3b OFF cone bipolar cells provide for the alternative rod pathway in the mouse retina. *Journal of Comparative Neurology*, *502*, 1123-1137.
- Nakajima, Y., Iwakabe, H., Akazawa, C., Nawa, H., Shigemoto, R., Mizuno, N. et al. (1993). Molecular characterization of a novel retinal metabotropic glutamate receptor mGluR6 with a high agonist selectivity for L-2-amino-4-phosphonobutyrate. *Journal of Biological Chemistry*, *268*, 11868-11873.
- Nawy, S. & Copenhagen, D. R. (1987). Multiple classes of glutamate receptor on depolarizing bipolar cells in retina. *Nature*, *325*, 56-58.
- Pinto, L. H. & Klumpp, D. J. (1998). Localization of potassium channels in the retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, *17*, 207-230.
- Puthussery, T., Percival, K. A., Venkataramani, S., Gayet-Primo, J., Grunert, U., & Taylor, W. R. (2014). Kainate receptors mediate synaptic input to transient and sustained OFF visual pathways in primate retina. *Journal of Neuroscience*, *34*, 7611-7621.
- Saito, T., Kondo, H., & Toyoda, J. (1978). Rod and cone signals in the on-center bipolar cell: their different ionic mechanisms. *Vision Research*, *18*, 591-595.
- Saito, T., Kondo, H., & Toyoda, J. I. (1979). Ionic mechanisms of two types of on-center bipolar cells in the carp retina. I. The responses to central illumination. *Journal of General Physiology*, *73*, 73-90.
- Scholes, J. & Morris, J. (1973). Receptor--bipolar connectivity patterns in fish retina. *Nature*, *241*, 52-54.
- Scholes, J. H. (1975). Colour receptors, and their synaptic connexions, in the retina of a cyprinid fish. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, *270*, 61-118.
- Shen, Y., Heimel, J. A., Kamermans, M., Peachey, N. S., Gregg, R. G., & Nawy, S. (2009). A transient receptor potential-like channel mediates synaptic transmission in rod bipolar cells. *Journal of Neuroscience*, *29*, 6088-6093.
- Sherry, D. M. & Yazulla, S. (1993). Goldfish bipolar cells and axon terminal patterns: a golgi study. *Journal of Comparative Neurology*, *329*, 188-200.
- Shiells, R. A., Falk, G., & Naghshineh, S. (1981). Action of glutamate and aspartate analogues on rod horizontal and bipolar cells. *Nature*, *294*, 592-594.
- Thoreson, W. B. (2007). Kinetics of synaptic transmission at ribbon synapses of rods and cones. *Molecular Neurobiology*, *36*, 205-223.
- Vardi, N. & Morigiwa, K. (1997). ON cone bipolar cells in rat express the metabotropic receptor mGluR6. *Visual Neuroscience*, *14*, 789-794.

- Vardi, N., Duvoisin, R., Wu, G., & Sterling, P. (2000). Localization of mGluR6 to dendrites of ON bipolar cells in primate retina. *Journal of Comparative Neurology*, 423, 402-412.
- Wassle, H. (2004). Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Reviews in Neuroscience*, 5, 747-757.
- Werblin, F. S. & Dowling, J. E. (1969). Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording. *Journal of Neurophysiology*, 32, 339-355.

## Capítulo 4

- Anastassov, I. A., Wang, W., & Dunn, F. A. (2019). Synaptogenesis and synaptic protein localization in the postnatal development of rod bipolar cell dendrites in mouse retina. *Journal of Comparative Neurology*, 527, 52-66.
- Ashmore, J. F. & Falk, G. (1980). Responses of rod bipolar cells in the dark-adapted retina of the dogfish, *Scyliorhinus canicula*. *Journal of Physiology*, 300, 115-150.
- Awatramani, G. B. & Slaughter, M. M. (2000). Origin of transient and sustained responses in ganglion cells of the retina. *Journal of Neuroscience*, 20, 7087-7095.
- Bader, C. R., MacLeish, P. R., & Schwartz, E. A. (1978). Responses to light of solitary rod photoreceptors isolated from tiger salamander retina. *PNAS*, 75, 3507-3511.
- Barnes, C. A. & McNaughton, B. L. (1980). Physiological compensation for loss of afferent synapses in rat hippocampal granule cells during senescence. *Journal of Physiology*, 309, 473-485.
- Beech, D. J. & Barnes, S. (1989). Characterization of a voltage-gated K<sup>+</sup> channel that accelerates the rod response to dim light. *Neuron*, 3, 573-581.
- Beier, C., Hovhannisyan, A., Weiser, S., Kung, J., Lee, S., Lee, D. Y. et al. (2017). Deafferented Adult Rod Bipolar Cells Create New Synapses with Photoreceptors to Restore Vision. *Journal of Neuroscience*, 37, 4635-4644.
- Beier, C., Palanker, D., & Sher, A. (2018). Stereotyped Synaptic Connectivity Is Restored during Circuit Repair in the Adult Mammalian Retina. *Current Biology*, 28, 1818-1824.
- Berntson, A., Smith, R. G., & Taylor, W. R. (2004). Postsynaptic calcium feedback between rods and rod bipolar cells in the mouse retina. *Visual Neuroscience*, 21, 913-924.
- Billups, D. & Attwell, D. (2002). Control of intracellular chloride concentration and GABA response polarity in rat retinal ON bipolar cells. *Journal of Physiology*, 545, 183-198.

- Bloomfield, S. A. & Hitchcock, P. F. (1991). Dendritic arbors of large-field ganglion cells show scaled growth during expansion of the goldfish retina: a study of morphometric and electrotonic properties. *Journal of Neuroscience*, *11*, 910-917.
- Burke, S. N. & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews in Neuroscience*, *7*, 30-40.
- Care, R. A., Anastassov, I. A., Kastner, D. B., Kuo, Y. M., Della, S. L., & Dunn, F. A. (2020). Mature Retina Compensates Functionally for Partial Loss of Rod Photoreceptors. *Cell Reports*, *31*, 107730.
- Carnevale, N. T. & Hines, M. L. (2006). *The Neuron Book*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Copenhagen, D. R., Hemila, S., & Reuter, T. (1990). Signal Transmission Through the Dark-Adapted Retina of the Toad (*Bufo-Marinus*) - Gain, Convergence, and Signal Noise. *Journal of General Physiology*, *95*, 717-732.
- Corredor, V. H., da Silva, F. T., Baran, L. C. P., Ventura, D. F., & Joselevitch, C. (2019). Distribution and density of mixed-input ON bipolar cells of the goldfish (*Carassius auratus*) during growth. *Journal of Comparative Neurology*, *527*, 903-915.
- Dacheux, R. F. & Raviola, E. (1986). The rod pathway in the rabbit retina: a depolarizing bipolar and amacrine cell. *Journal of Neuroscience*, *6*, 331-345.
- Deary, I. J., Johnson, W., & Starr, J. M. (2010). Are processing speed tasks biomarkers of cognitive aging? *Psychology of Aging*, *25*, 219-228.
- Demb, J. B. (2008). Functional circuitry of visual adaptation in the retina. *Journal of Physiology.(Lond.)*, *586*, 4377-4384.
- Duebel, J., Haverkamp, S., Schleich, W., Feng, G., Augustine, G. J., Kuner, T. et al. (2006). Two-photon imaging reveals somatodendritic chloride gradient in retinal ON-type bipolar cells expressing the biosensor Clomeleon. *Neuron*, *49*, 81-94.
- Dumenieu, M., Oule, M., Kreutz, M. R., & Lopez-Rojas, J. (2017). The Segregated Expression of Voltage-Gated Potassium and Sodium Channels in Neuronal Membranes: Functional Implications and Regulatory Mechanisms. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*, 115.
- Dunn, F. A. & Rieke, F. (2008). Single-photon absorptions evoke synaptic depression in the retina to extend the operational range of rod vision. *Neuron*, *57*, 894-904.
- Dunn, F. A., Doan, T., Sampath, A. P., & Rieke, F. (2006). Controlling the gain of rod-mediated signals in the Mammalian retina. *Journal of Neuroscience*, *26*, 3959-3970.
- Dyer, M. A. & Cepko, C. L. (2001). Regulating proliferation during retinal development. *Nature Reviews in Neuroscience*, *2*, 333-342.



- Dyer, M. A., Martins, R., da Silva, F. M., Muniz, J. A., Silveira, L. C., Cepko, C. L. et al. (2009). Developmental sources of conservation and variation in the evolution of the primate eye. *PNAS*, *106*, 8963-8968.
- Eliasieh, K., Liets, L. C., & Chalupa, L. M. (2007). Cellular reorganization in the human retina during normal aging. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *48*, 2824-2830.
- Ellis, K. J. & Duggleby, R. G. (1978). What happens when data are fitted to the wrong equation? *Biochemical Journal*, *171*, 513-517.
- Euler, T. & Masland, R. H. (2000). Light-evoked responses of bipolar cells in a mammalian retina. *Journal of Neurophysiology*, *83*, 1817-1829.
- Eyal, G., Mansvelder, H. D., de Kock, C. P., & Segev, I. (2014). Dendrites impact the encoding capabilities of the axon. *Journal of Neuroscience*, *34*, 8063-8071.
- Falk, G. (1988). Signal transmission from rods to bipolar and horizontal cells: A synthesis. *Progress in Retinal Research*, *255-279*.
- Field, G. D. & Rieke, F. (2002). Nonlinear signal transfer from mouse rods to bipolar cells and implications for visual sensitivity. *Neuron*, *34*, 773-785.
- Fisher, L. J. & Easter, S. S. (1979). Retinal synaptic arrays: continuing development in the adult goldfish. *Journal of Comparative Neurology*, *185*, 373-379.
- Freund, P. R., Watson, J., Gilmour, G. S., Gaillard, F., & Sauve, Y. (2011). Differential changes in retina function with normal aging in humans. *Documenta Ophthalmologica*, *122*, 177-190.
- Gerth, C., Garcia, S. M., Ma, L., Keltner, J. L., & Werner, J. S. (2002). Multifocal electroretinogram: age-related changes for different luminance levels. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *240*, 202-208.
- Gollisch, T. (2009). Throwing a glance at the neural code: rapid information transmission in the visual system. *HFSP*, *3*, 36-46.
- Grant, G. B. & Dowling, J. E. (1995). A glutamate-activated chloride current in cone-driven ON bipolar cells of the white perch retina. *Journal of Neuroscience*, *15*, 3852-3862.
- Harris, K. M. (2020). Structural LTP: from synaptogenesis to regulated synapse enlargement and clustering. *Current Opinion in Neurobiology*, *63*, 189-197.
- Hines, M. L. & Carnevale, N. T. (2001). NEURON: a tool for neuroscientists. *Neuroscientist*, *7*, 123-135.
- Ishida, A. T., Stell, W. K., & Lightfoot, D. O. (1980). Rod and cone inputs to bipolar cells in goldfish retina. *Journal of Comparative Neurology*, *191*, 315-335.

- Jarvis, S., Nikolic, K., & Schultz, S. R. (2018). Neuronal gain modulability is determined by dendritic morphology: A computational optogenetic study. *PLoS Computational Biology*, *14*, e1006027.
- Johns, P. R. & Easter, S. S., Jr. (1977). Growth of the adult goldfish eye. II. Increase in retinal cell number. *Journal of Comparative Neurology*, *176*, 331-341.
- Joselevitch, C. (2005). *The twilight zone: how mixed-input bipolar cells process rod and cone signals*. (Tese de doutorado). University of Amsterdam, Amsterdam.
- Joselevitch, C. & Kamermans, M. (2007). Interaction between rod and cone inputs in mixed-input bipolar cells in goldfish retina. *Journal of Neuroscience Research*, *85*, 1579-1591.
- Joselevitch, C., Klooster, J., & Kamermans, M. (2020). Voltage-gated potassium channels control the gain of rod-driven light responses in mixed-input on bipolar cells. *bioRxiv doi: 10.1101/2020.10.10.334417*.
- Kaneko, A. & Tachibana, M. (1985). A voltage-clamp analysis of membrane currents in solitary bipolar cells dissociated from *Carassius auratus*. *Journal of Physiology*, *358*, 131-152.
- Kaneko, A. & Tachibana, M. (1987). GABA mediates the negative feedback from amacrine to bipolar cells. *Neuroscience Research*, *6*, S239-S251.
- Kelsch, W., Sim, S., & Lois, C. (2010). Watching synaptogenesis in the adult brain. *Annual Review of Neuroscience*, *33*, 131-149.
- Klooster, J., Nunes, C. B., Yazulla, S., & Kamermans, M. (2004). Postsynaptic localization of gamma-aminobutyric acid transporters and receptors in the outer plexiform layer of the goldfish retina: An ultrastructural study. *Journal of Comparative Neurology*, *474*, 58-74.
- Klumpp, D. J., Song, E. J., Ito, S., Sheng, M. H., Jan, L. Y., & Pinto, L. H. (1995). The Shaker-like potassium channels of the mouse rod bipolar cell and their contributions to the membrane current. *Journal of Neuroscience*, *15*, 5004-5013.
- Kock, J. H. & Stell, W. K. (1985). Formation of new rod photoreceptor synapses onto differentiated bipolar cells in goldfish retina. *Anatomy Recordings*, *211*, 69-74.
- Liets, L. C., Eliasieh, K., van der List, D. A., & Chalupa, L. M. (2006). Dendrites of rod bipolar cells sprout in normal aging retina. *PNAS*, *103*, 12156-12160.
- Luebke, J. I. & Rosene, D. L. (2003). Aging alters dendritic morphology, input resistance, and inhibitory signaling in dentate granule cells of the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *460*, 573-584.
- Macy, A. (1981). Growth-related changes in the receptive field properties of retinal ganglion cells in goldfish. *Vision Research*, *21*, 1491-1496.
- Macy, A. & Easter, S. S., Jr. (1981). Growth-related changes in the size of receptive field centers of retinal ganglion cells in goldfish. *Vision Research*, *21*, 1497-1504.

- Mahncke, H. W., Bronstone, A., & Merzenich, M. M. (2006). Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Progress in Brain Research*, 157, 81-109.
- Mao, B. Q., MacLeish, P. R., & Victor, J. D. (2002). Relation between potassium-channel kinetics and the intrinsic dynamics in isolated retinal bipolar cells. *Journal of Computational Neuroscience*, 12, 147-163.
- Mennerick, S., Zenisek, D., & Matthews, G. (1997). Static and dynamic membrane properties of large-terminal bipolar cells from goldfish retina: experimental test of a compartment model. *Journal of Neurophysiology*, 78, 51-62.
- Misonou, H. (2018). Precise localizations of voltage-gated sodium and potassium channels in neurons. *Developmental Neurobiology*, 78, 271-282.
- Nadeau, H. & Lester, H. A. (2000). Two-compartment model for whole-cell data analysis and transient compensation. *Journal of Neuroscience Methods*, 99, 25-35.
- Nawy, S. & Copenhagen, D. R. (1987). Multiple classes of glutamate receptor on depolarizing bipolar cells in retina. *Nature*, 325, 56-58.
- Oesch, N. W. & Diamond, J. S. (2011). Ribbon synapses compute temporal contrast and encode luminance in retinal rod bipolar cells. *Nature Neuroscience*, 14, 1555-1561.
- Oltedal, L., Veruki, M. L., & Hartveit, E. (2009). Passive membrane properties and electrotonic signal processing in retinal rod bipolar cells. *Journal of Physiology (Lond.)*, 587, 829-849.
- Patel, D., Kas, M. J., Chattarji, S., & Buwalda, B. (2019). Rodent models of social stress and neuronal plasticity: Relevance to depressive-like disorders. *Behavioural Brain Research*, 369, 111900.
- Pinto, L. H. & Klumpp, D. J. (1998). Localization of potassium channels in the retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 17, 207-230.
- Rayner, K., Smith, T. J., Malcolm, G. L., & Henderson, J. M. (2009). Eye movements and visual encoding during scene perception. *Psychological Science*, 20, 6-10.
- Reid, G., Scholz, A., Bostock, H., & Vogel, W. (1999). Human axons contain at least five types of voltage-dependent potassium channel. *Journal of Physiology*, 518, 681-696.
- Reuter, H. & Stevens, C. F. (1980). Ion conductance and ion selectivity of potassium channels in snail neurones. *The Journal of Membrane Biology*, 57, 103-118.
- Roska, B., Nemeth, E., Orzo, L., & Werblin, F. S. (2000). Three levels of lateral inhibition: A space-time study of the retina of the tiger salamander. *Journal of Neuroscience*, 20, 1941-1951.

- Saito, T., Kondo, H., & Toyoda, J. I. (1979). Ionic mechanisms of two types of on-center bipolar cells in the carp retina. I. The responses to central illumination. *Journal of General Physiology*, *73*, 73-90.
- Saito, T. & Kujiraoka, T. (1982). Physiological and morphological identification of two types of on-center bipolar cells in the carp retina. *Journal of Comparative Neurology*, *205*, 161-170.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*, 403-428.
- Salthouse, T. A., Hancock, H. E., Meinz, E. J., & Hambrick, D. Z. (1996). Interrelations of age, visual acuity, and cognitive functioning. *Journals of Gerontology: Series B*, *51*, 317-330.
- Sampath, A. P. & Rieke, F. (2004). Selective transmission of single photon responses by saturation at the rod-to-rod bipolar synapse. *Neuron*, *41*, 431-443.
- Satoh, H., Kaneda, M., & Kaneko, A. (2001). Intracellular chloride concentration is higher in rod bipolar cells than in cone bipolar cells of the mouse retina. *Neuroscience Letters*, *310*, 161-164.
- Sher, A., Jones, B. W., Huie, P., Paulus, Y. M., Lavinsky, D., Leung, L. S. et al. (2013). Restoration of retinal structure and function after selective photocoagulation. *Journal of Neuroscience*, *33*, 6800-6808.
- Snellman, J. & Nawy, S. (2002). Regulation of the retinal bipolar cell mGluR6 pathway by calcineurin. *Journal of Neurophysiology*, *88*, 1088-1096.
- Snowden, R. J. & Kavanagh, E. (2006). Motion perception in the ageing visual system: minimum motion, motion coherence, and speed discrimination thresholds. *Perception*, *35*, 9-24.
- Spear, P. D. (1993). Neural bases of visual deficits during aging. *Vision Research*, *33*, 2589-2609.
- Specht, D., Tom, D. S., Ammermuller, J., Regus-Leidig, H., Gundelfinger, E. D., & Brandstatter, J. H. (2007). Structural and functional remodeling in the retina of a mouse with a photoreceptor synaptopathy: plasticity in the rod and degeneration in the cone system. *European Journal of Neuroscience*, *26*, 2506-2515.
- Stell, W. K. (1978). Inputs to bipolar cell dendrites in goldfish retina. *Sensory Processes*, *2*, 339-349.
- Sullivan, R. K., Woldemussie, E., & Pow, D. V. (2007). Dendritic and synaptic plasticity of neurons in the human age-related macular degeneration retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *48*, 2782-2791.
- Tachibana, M. & Kaneko, A. (1987). gamma-Aminobutyric acid exerts a local inhibitory action on the axon terminal of bipolar cells: evidence for negative feedback from amacrine cells. *PNAS*, *84*, 3501-3505.

- Terzibasi, E., Calamusa, M., Novelli, E., Domenici, L., Strettoi, E., & Cellerino, A. (2009). Age-dependent remodelling of retinal circuitry. *Neurobiology of Ageing*, 30, 819-828.
- Tessier-Lavigne, M., Attwell, D., Mobbs, P., & Wilson, M. (1988). Membrane currents in retinal bipolar cells of the axolotl. *Journal of General Physiology*, 91, 49-72.
- Tian, M., Jarsky, T., Murphy, G. J., Rieke, F., & Singer, J. H. (2010). Voltage-gated Na channels in AII amacrine cells accelerate scotopic light responses mediated by the rod bipolar cell pathway. *Journal of Neuroscience*, 30, 4650-4659.
- Trimmer, J. S. & Rhodes, K. J. (2004). Localization of voltage-gated ion channels in mammalian brain. *Annual Review of Physiology*, 66, 477-519.
- Varela, C., Blanco, R., & de la Villa, P. (2005). Depolarizing effect of GABA in rod bipolar cells of the mouse retina. *Vision Research*, 45, 2659-2667.
- Vetter, P., Roth, A., & Hausser, M. (2001). Propagation of action potentials in dendrites depends on dendritic morphology. *Journal of Neurophysiology*, 85, 926-937.
- Wong, K. Y., Cohen, E. D., & Dowling, J. E. (2005). Retinal bipolar cell input mechanisms in giant danio. II. Patch-clamp analysis of on bipolar cells. *Journal of Neurophysiology*, 93, 94-107.
- Wong, R. O. (1999). Retinal waves and visual system development. *Annu.Rev.Neurosci.*, 22, 29-47.
- Wu, S. M. (1985). Synaptic transmission from rods to bipolar cells in the tiger salamander retina. *PNAS*, 82, 3944-3947.
- Yazulla, S. & Studholme, K. M. (1998). Differential distribution of Shaker-like and Shab-like K<sup>+</sup>-channel subunits in goldfish retina and retinal bipolar cells. *Journal of Comparative Neurology*, 396, 131-140.
- Yazulla, S. & Studholme, K. M. (2001). Neurochemical anatomy of the zebrafish retina as determined by immunocytochemistry. *J.Neurocytol.*, 30, 551-592.

## Capítulo 5

- Bliss, T. V. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J.Physiol*, 232, 331-356.
- Dunn, F. A., Doan, T., Sampath, A. P., & Rieke, F. (2006). Controlling the gain of rod-mediated signals in the Mammalian retina. *The Journal of Neuroscience*, 26, 3959-3970.
- Eyal, G., Mansvelder, H. D., de Kock, C. P., & Segev, I. (2014). Dendrites impact the encoding capabilities of the axon. *The Journal of Neuroscience*, 34, 8063-8071.

- Hausser, M. & Mel, B. (2003). Dendrites: bug or feature? *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 372-383.
- Hawkins, R. D., Abrams, T. W., Carew, T. J., & Kandel, E. R. (1983). A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science*, 219, 400-405.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*.
- Joselevitch, C. & Kamermans, M. (2013). Gain control in the outer retina. *Proceedings of the 10th International Congress on Cell Biology*, 153-157.
- McCulloch, W. S. & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull.Math.Biol.*, 52, 99-115.
- Neisser, U. (1967). *Cognitive Psychology*. New Jersey: Englewood Cliffs: Prentice-Hall.
- Schwartz, G. W. & Rieke, F. (2013). Controlling gain one photon at a time. *Elife*, 2, e00467.
- Shannon, C. E. (1948). *A Mathematical Theory of Communication*. *Bell System Technical Journal*, 27, 379-423.
- Stuart, G., Spruston, N., & Häusser, M. (2007). *Dendrites*. (2 ed.) Oxford University Press.
- Turing, A. (1936). On Computable Numbers, with an Application to the Entscheidungsproblem. *Proceedings of the London Mathematical Society*, 42, 230-265.