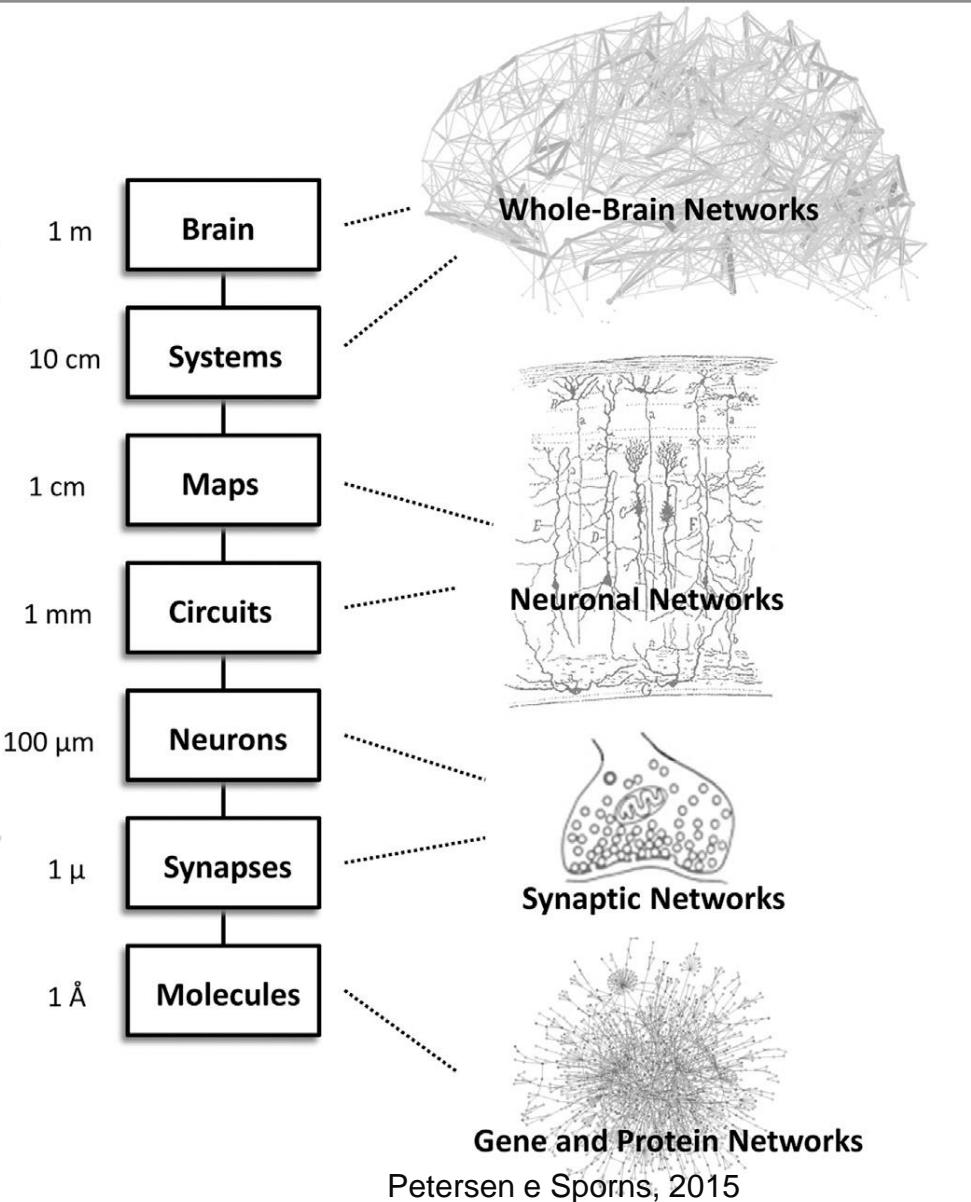


# Introdução à Modelagem Biofísica em Neurociência

Prof. Dr. Fábio Marques Simões de Souza

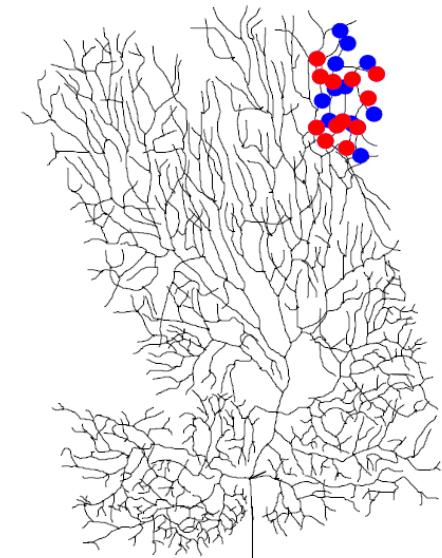
# Modelagem Computacional da Estrutura e Função no Sistema Nervoso

- Modelar a estrutura para simular a função
- Obter uma explicação quantitativa do fenômeno baseada nos dados experimentais
- Fazer simulações numéricas com o modelo para estudar o funcionamento do sistema
- Gerar previsões teóricas com o modelo que podem ser testadas experimentalmente
- Vários níveis de detalhamento



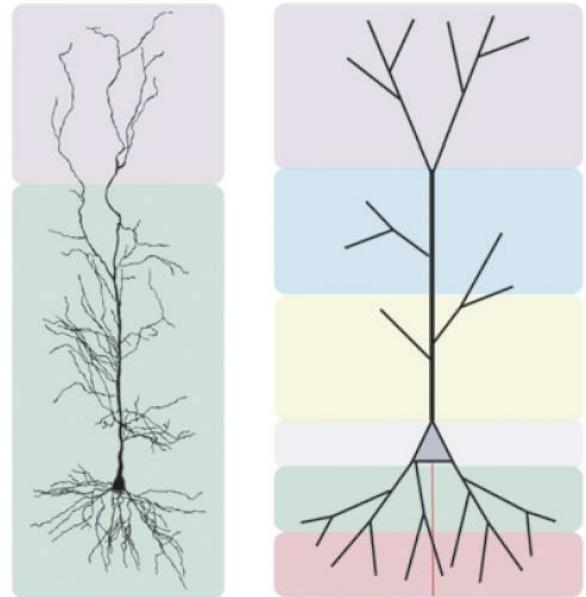
# Introdução a Modelagem de Neurônios

- Por que modelar neurônios?
- Para se entender como eles funcionam
- Para se compreender como o potencial de ação é gerado
- Para se compreender como as sinapses são convertidas em trens de atividade
- Para aplicar seu método de funcionamento em na solução de problemas (p.ex. construção de redes neurais aplicadas à engenharia)
  
- Como se modelar neurônios?
- Através da descrição matemática de (algumas características) seu comportamento dinâmico
- Diversos níveis de detalhamento podem ser simulados de acordo com o problema investigado

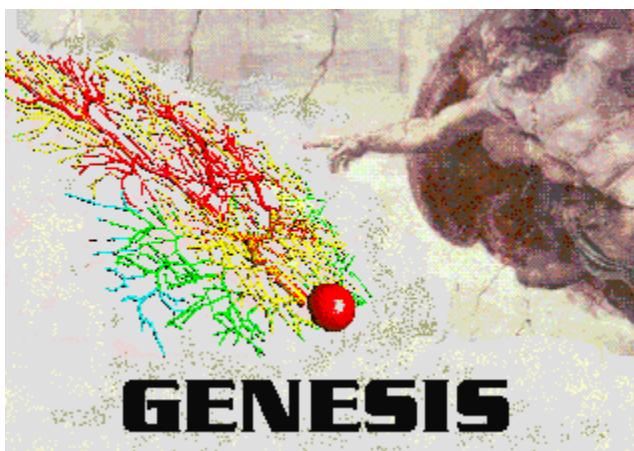


# Métodos de Modelagem de Neurônios

- Simulações numéricas podem ser implementadas:
- desenvolvimento do próprio código (por exemplo em C++, python, matlab, etc)
- Exige conhecimento de linguagem de programação
- Método demorado
- Flexibilidade
- Através do uso de simuladores: GENESIS, Neuron, Brian:
- Requer treinamento no simulador escolhido
- Podem haver problemas na implementação do software (casos clássicos de modelos que não funcionam em outros simuladores)
- Teoricamente pode ser utilizado por pessoas com pouco conhecimento matemático ou computacional (linguagem de alto nível, orientada ao objeto)

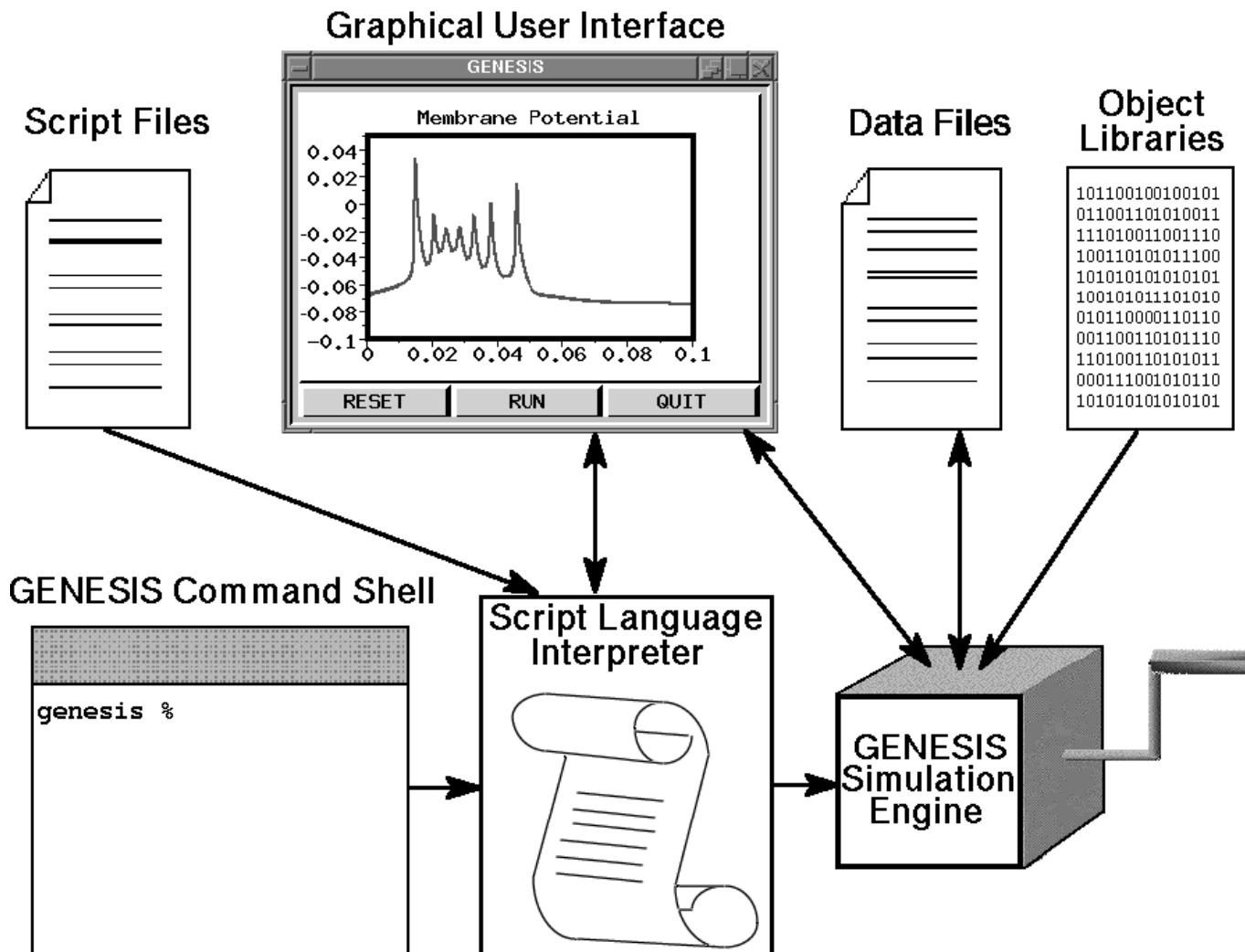


# **GENESIS : GEneral NEural Simulation System**

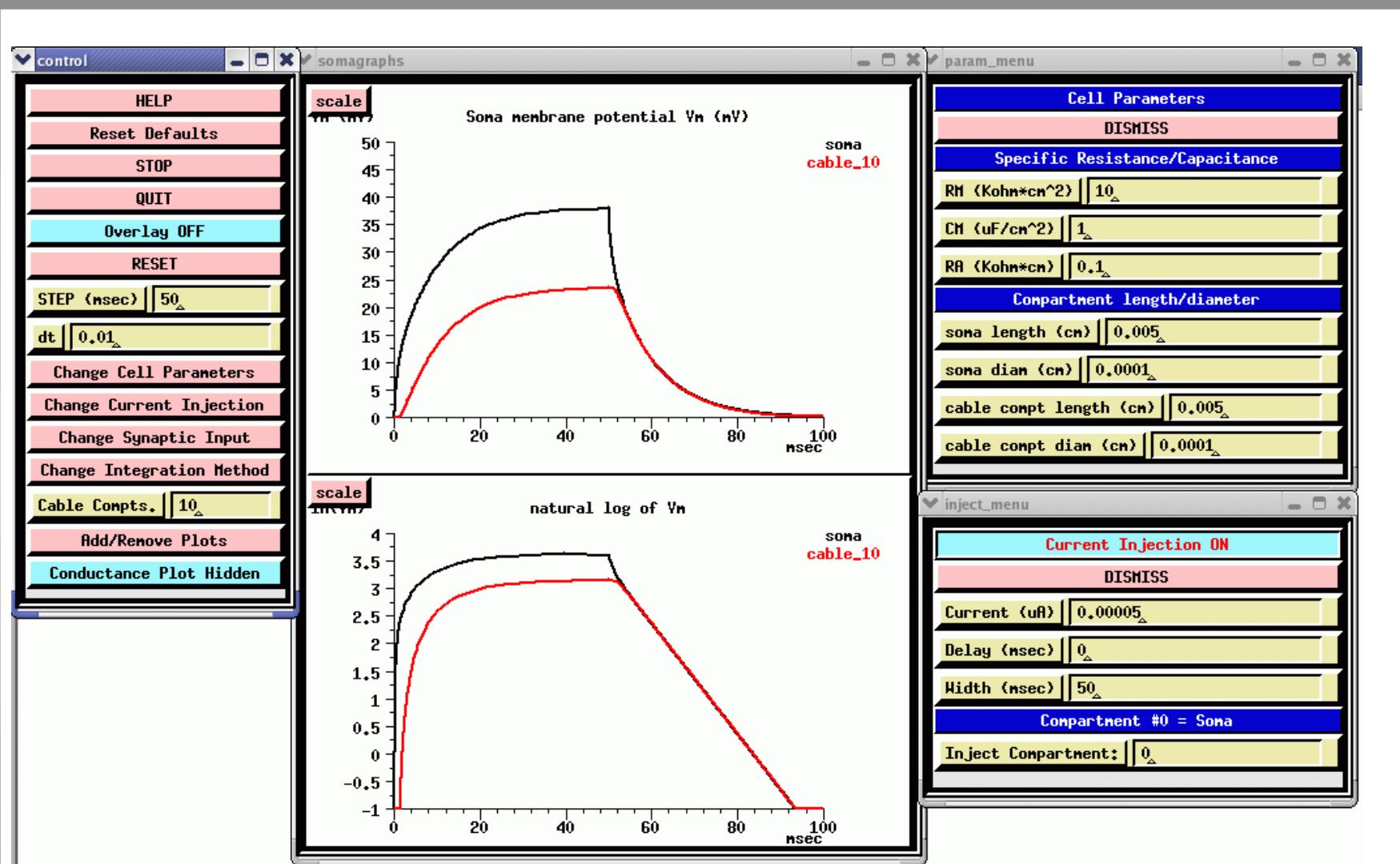


- O simulador GENESIS é uma plataforma de simulação desenvolvida para suportar sistemas neurais dos níveis subcelulares e de reações bioquímicas ao de modelos de neurônios compartimentais e de redes neurais.
- Criado pelo grupo do Prof. James Bower no Caltech

# Componentes do Simulador do GENESIS

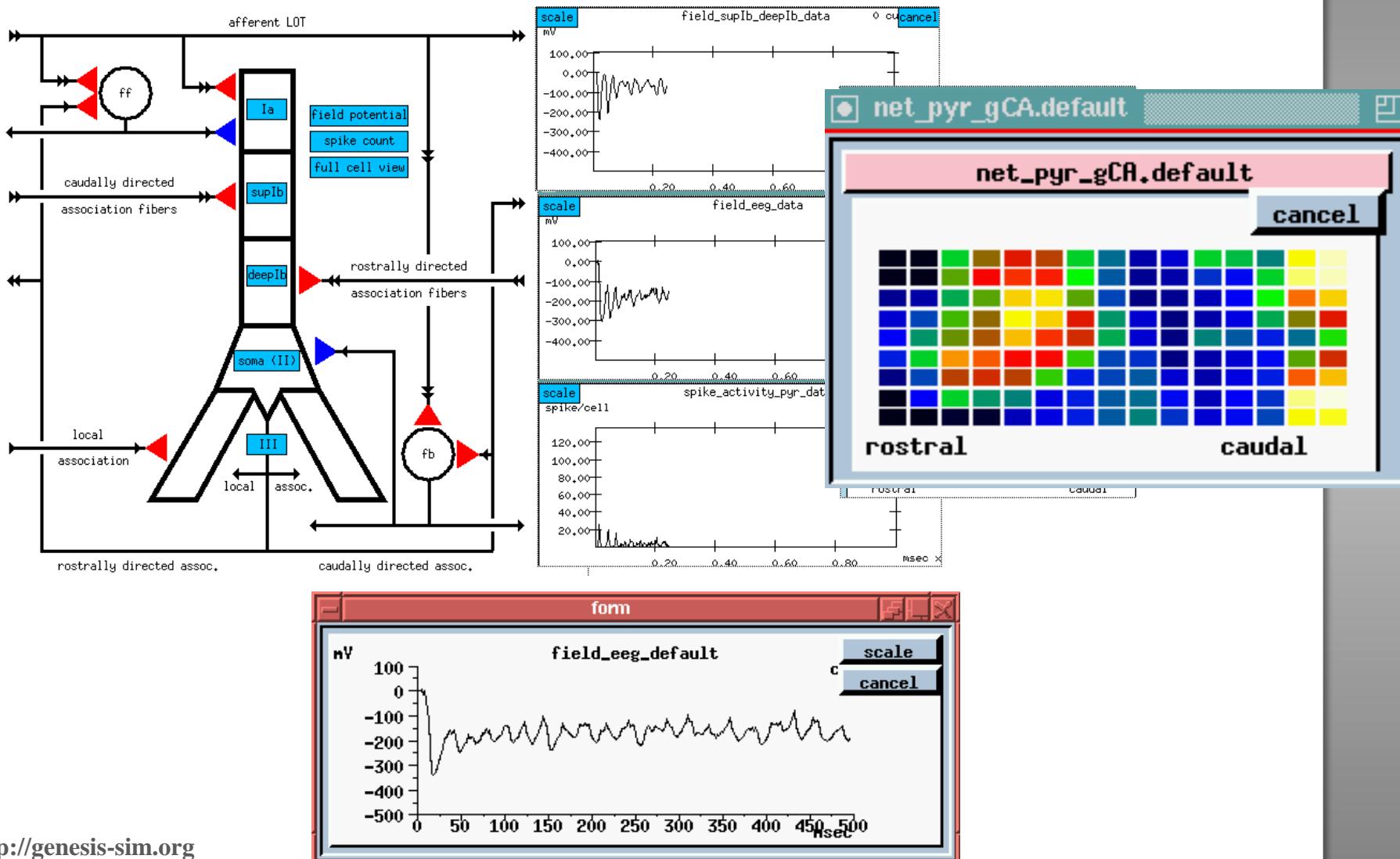


# Exemplo da Interface Gráfica do GENESIS



# Modelo do Córtex Piriforme

- Região do Cérebro que Processa Odores (Olfato)

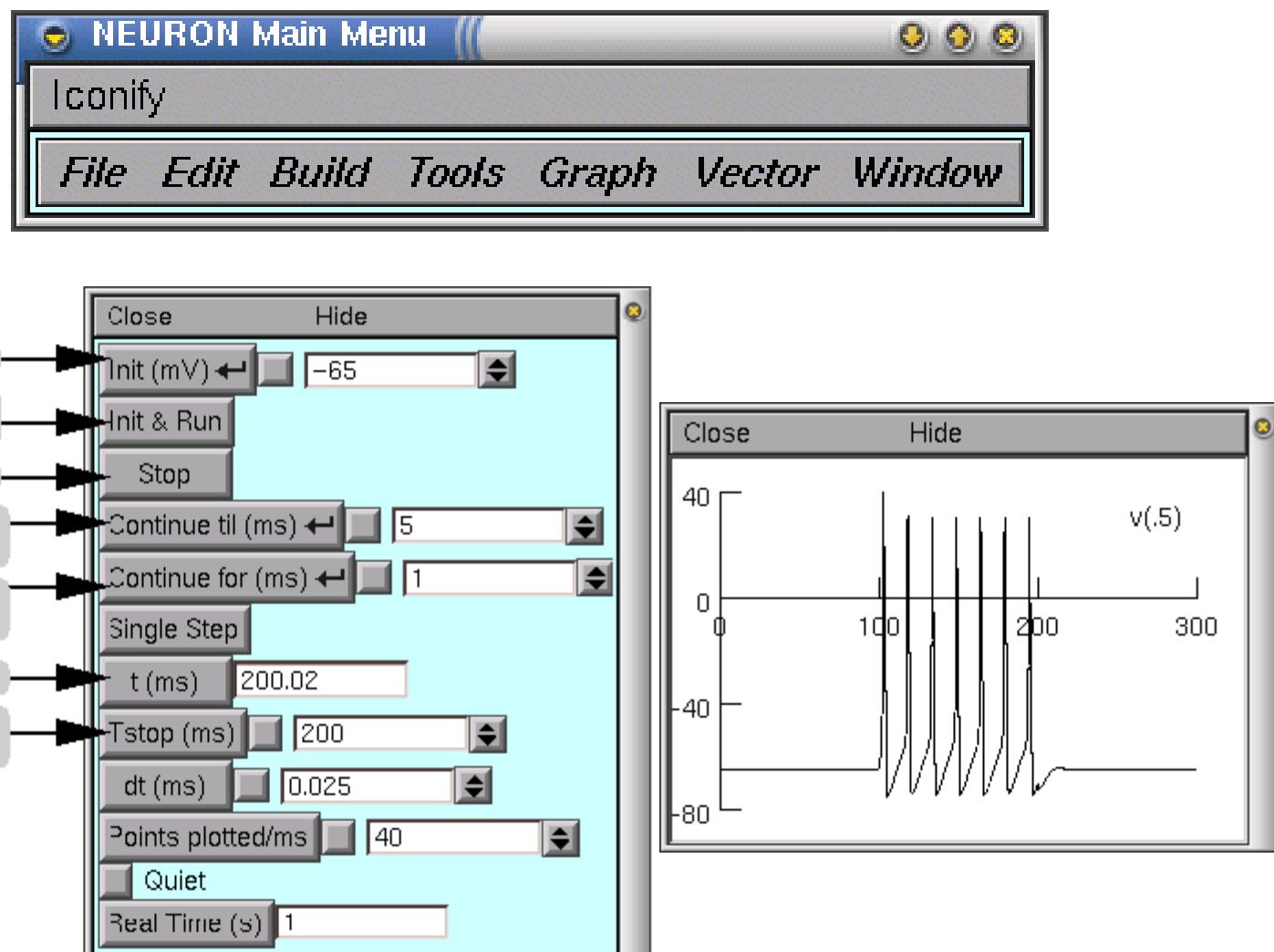


# Neurosimulador NEURON



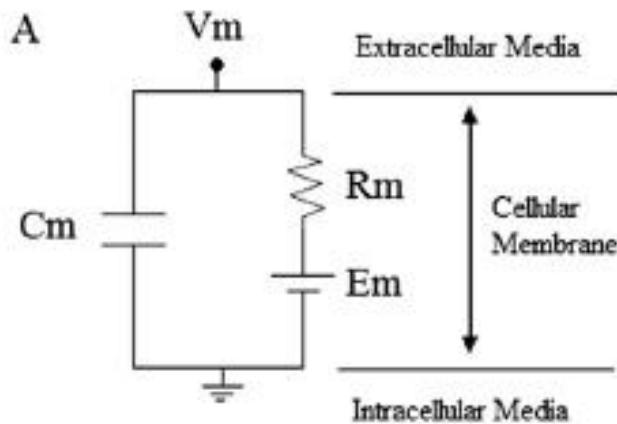
- O simulador NEURON foi desenvolvido para a construção e a simulação de modelos empíricos de neurônios e redes neurais.
- Criado pelo grupo do Prof. John Moore na Duke University em colaboração com o Prof. Michael Hines de Yale.
- O GENESIS e o NEURON seguem a abordagem da orientação ao objeto.
- Permite que o usuário execute comandos diretamente em um command prompt, ou através da execução de scripts, ou através de uma interface gráfica.

# Exemplo da Interface Gráfica do NEURON



# Bases Biofísicas da Neurociência Computacional

## Modelando as Propriedade Passivas da membrana de um neurônio com um circuito RC



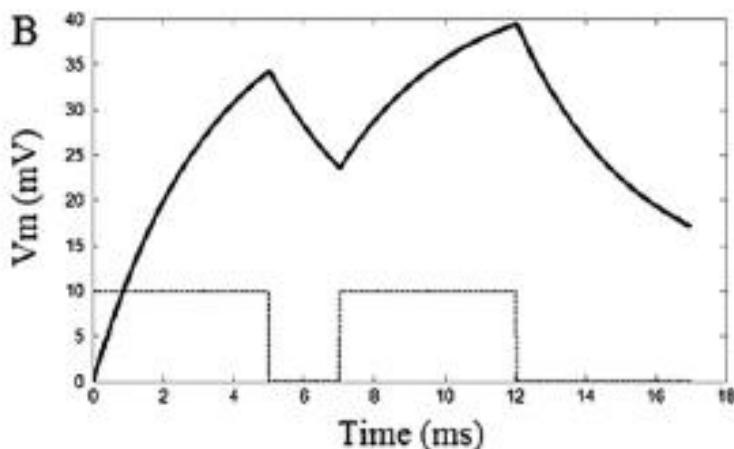
$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -\frac{(V_m - E_m)}{R_m}.$$

$C_m$  = Capacitância da membrana, geralmente  $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$

$V_m$  = potencial de membrana

$E_m$  = potencial de repouso

$R_m$  = resistência da membrana



Solução Numérica da equação diferencial ordinária

# Exemplo de Simulação

## Voltagem em função do tempo ( $0 < t \leq 100$ )

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -\frac{(V_m - E_m)}{R_m}$$

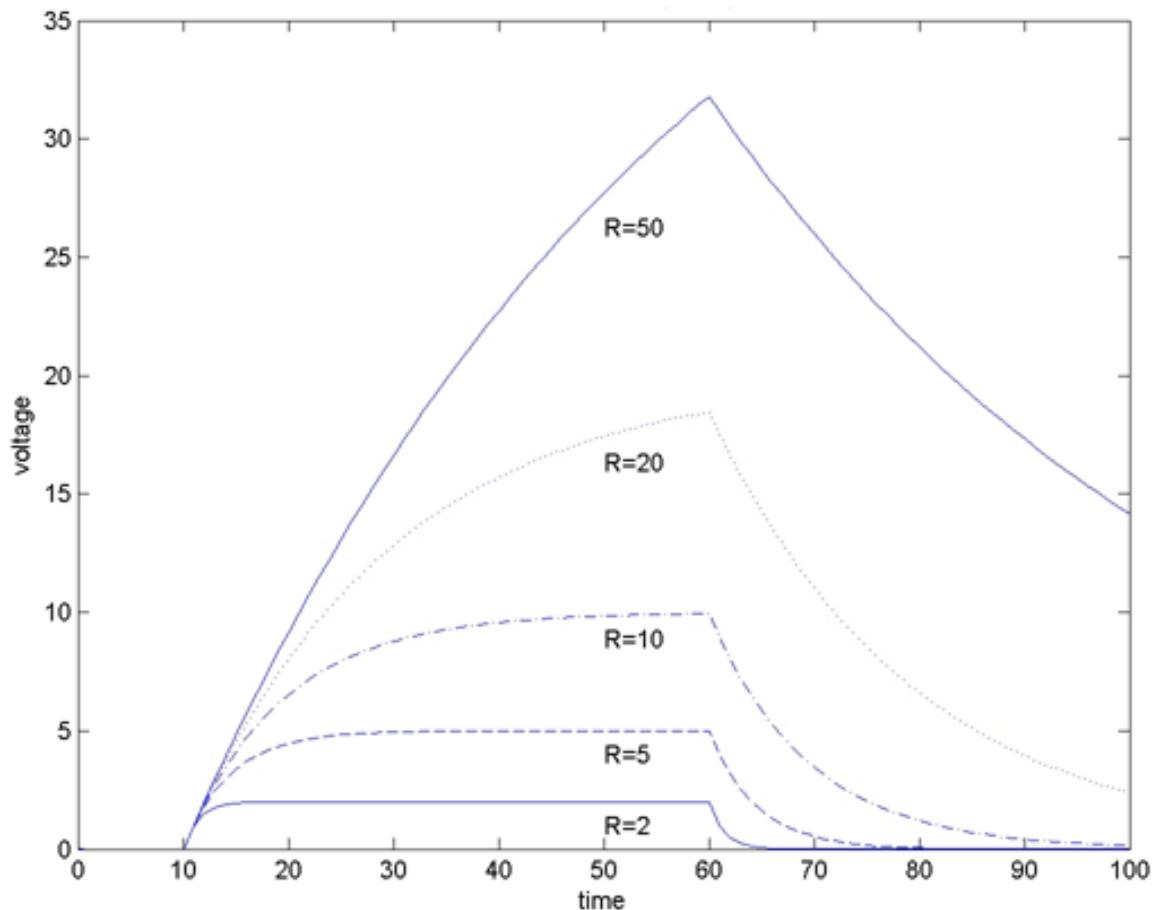
Parâmetros:

$$R=\{2,5,10,20,50\}$$

$$C=1; V_0=0; dt=1;$$

$$I=1 \text{ para } 10 < t \leq 60$$

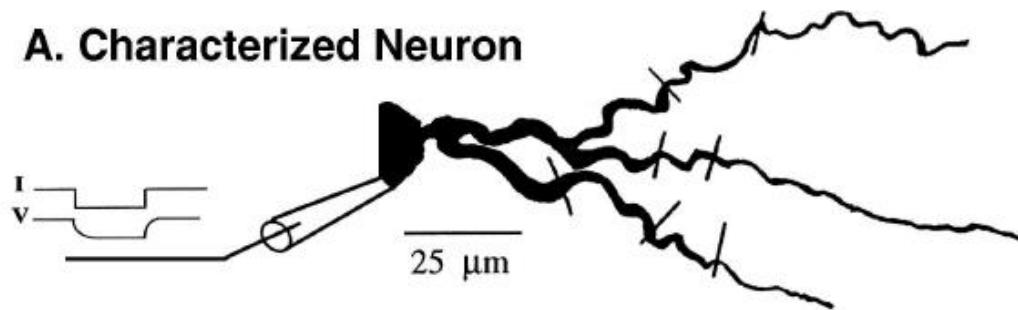
$$I=0 \text{ para } t \leq 10 \text{ e } t > 60$$



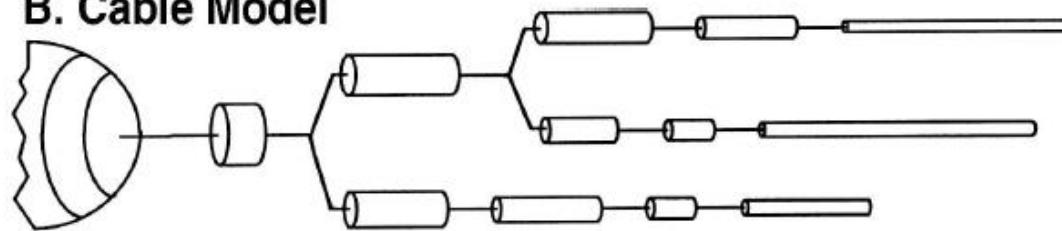
# Modelagem Compartmental

## O que é, Aplicações e vantagens

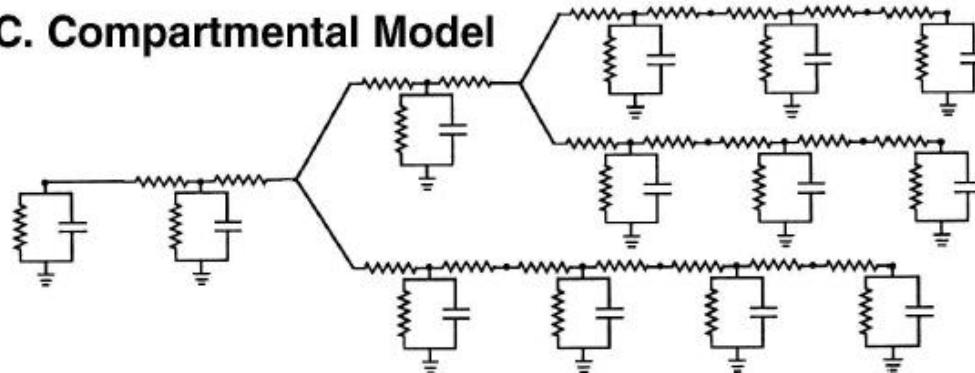
A. Characterized Neuron



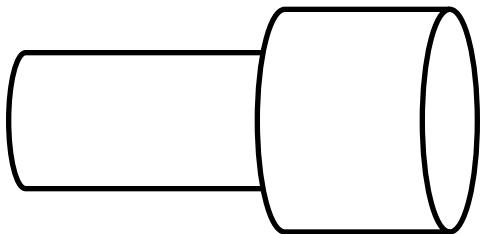
B. Cable Model



C. Compartmental Model



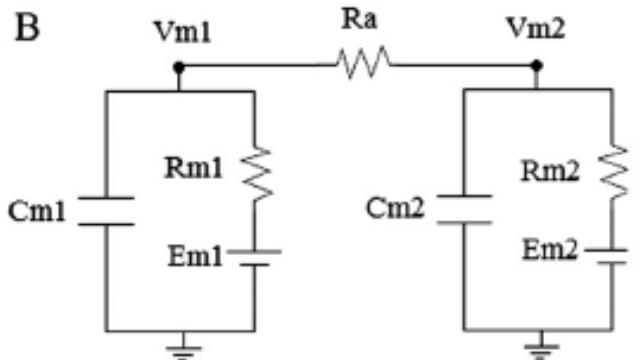
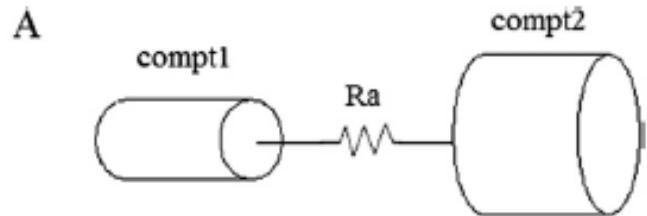
# Representação Compartimental



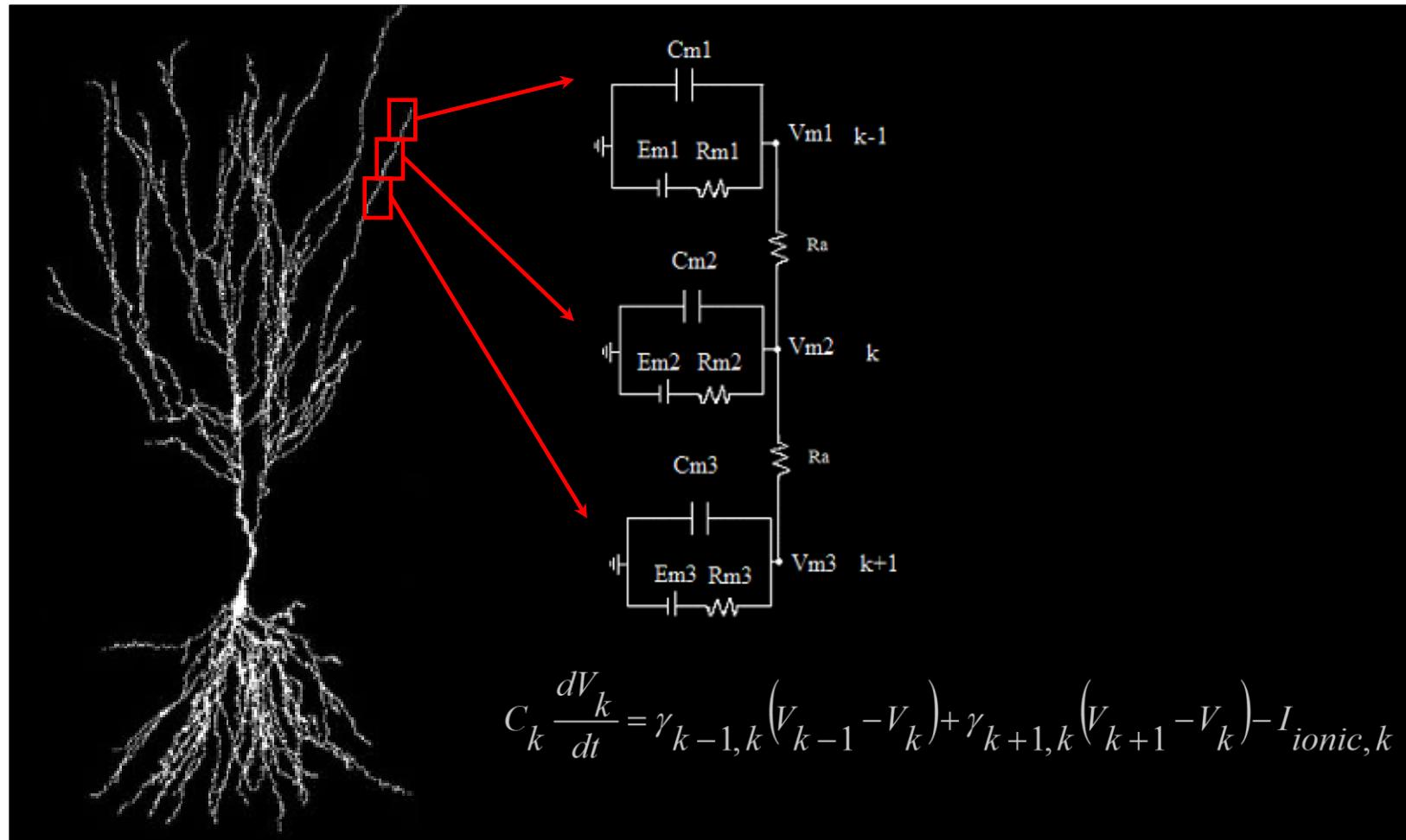
$$C_{m1} \frac{dV_{m1}}{dt} = -\frac{(V_{m1} - E_{m1})}{R_{m1}} + \frac{(V_{m1} - V_{m2})}{R_a},$$

$$C_{m2} \frac{dV_{m2}}{dt} = -\frac{(V_{m2} - E_{m2})}{R_{m2}} + \frac{(V_{m2} - V_{m1})}{R_a}.$$

- Implementação: uso de diversos circuitos equivalentes acoplados por resistências axiais



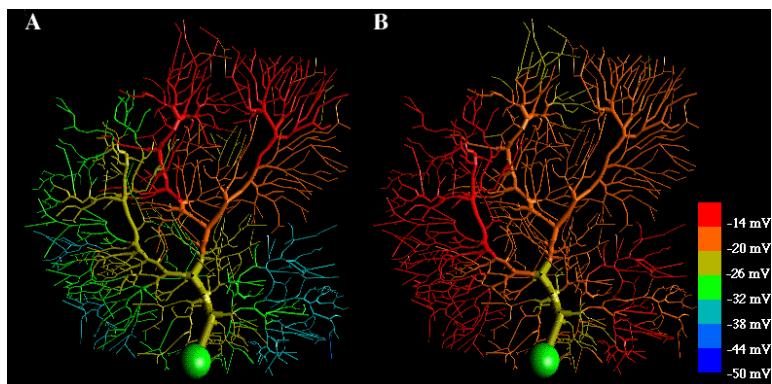
# Morfologia do Neurônio com Modelagem Compartimental



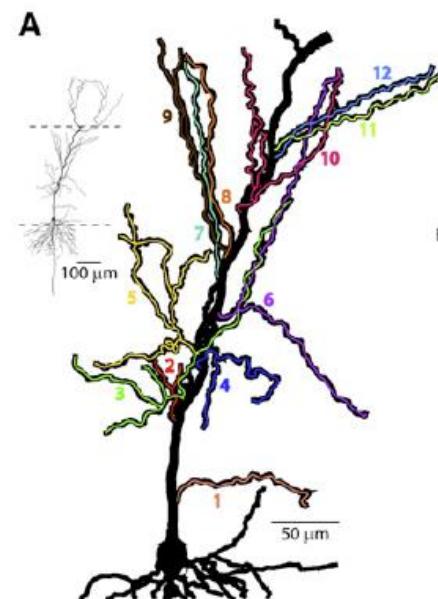
# Árvores Dendríticas: modelagem

- Razões para simular a árvore dendrítica:

- Distribuição desigual de canais iônicos
- Variações no potencial de membrana
- Estudos de questões como: integração e propagação do sinal elétrico



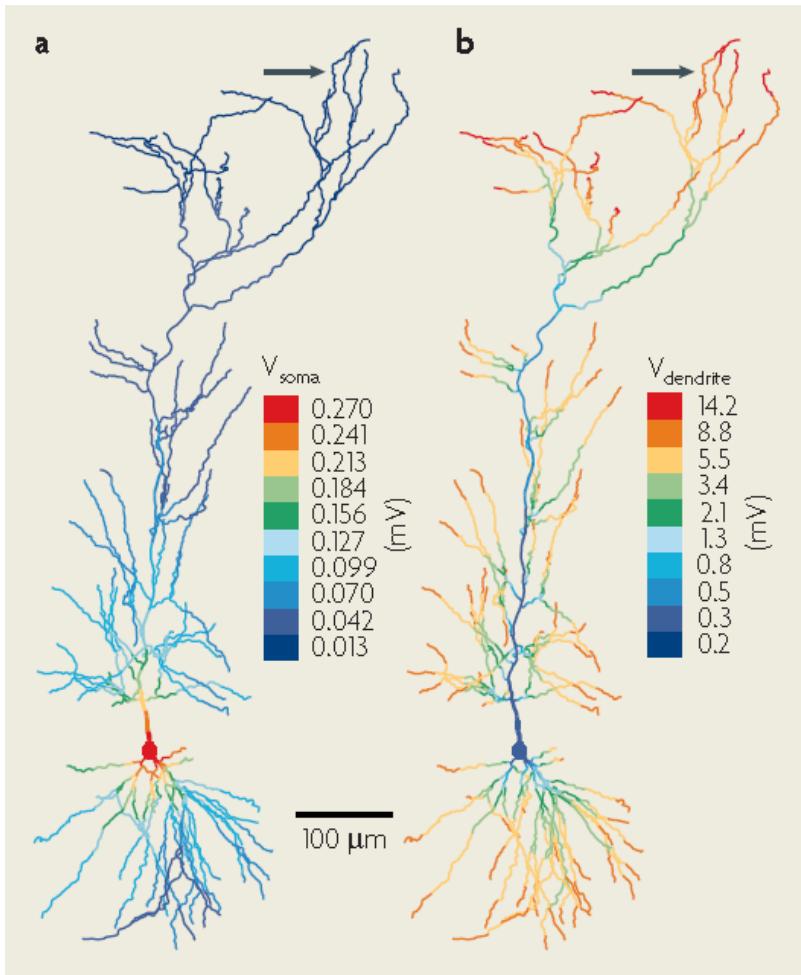
Modelo da célula de Purkinje do cerebelo desenvolvido por De Schutter e Bower (1994).  
<http://www.tnb.ua.ac.be/models/index.shtml>



Modelo do neurônio pyramidal CA1 do hipocampo. Katz et al (2009) Neuron, 63: 171

# Exemplo de Modelagem compartimental

- Estudar questões como integração e propagação do sinal elétrico no neurônio



- Limitações:
- Requerem grande número de parâmetros
- Alto custo computacional
- Inviáveis para simulações de grandes redes neurais

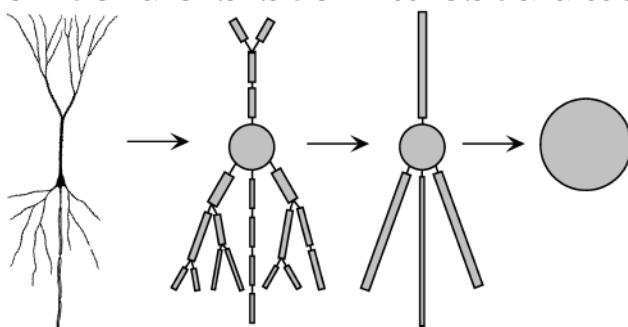
Exemplo: modelo de neurônio piramidal CA1 usado para estudar a propagação e atenuação do sinal elétrico dependendo do local de estimulação inicial. Spruston (2008) Nat. Neurosc. 9: 206.

# Modelos de Neurônios

- Um dos pontos centrais no desenvolvimento de modelos é a habilidade de simplificar
- Não é possível simular todos os detalhes dos neurônios do sistema real:
  - parâmetros desconhecidos
  - custo computacional
- Pontos centrais no desenvolvimento de modelo de neurônios:
  - Características fundamentais para o processo investigado
  - O que pode ser simplificado
  - métodos de simplificações

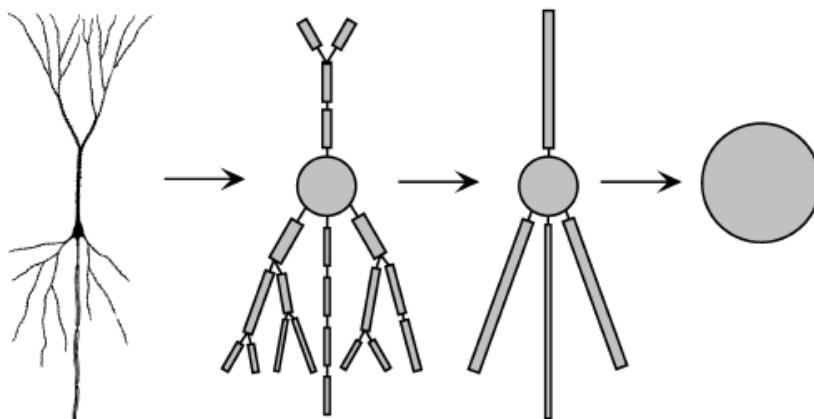
# O nível de detalhamento de um modelo

- Depende da questão científica que se pretende responder
- A solução numérica de modelos detalhados de neurônios possui um alto custo computacional, inviabilizando o seu uso em redes neurais de larga escala.
- É possível adotar abstrações que preservam as características mínimas necessárias para capturar o fenômeno desejado, reduzindo o custo computacional.
- Além do baixo custo computacional, em alguns casos, os modelos simplificados de neurônios permitem a obtenção de soluções analíticas que geram insights sobre o funcionamento do sistema estudado.



# Modelos pontuais

- Ignoram dendritos: neurônios pontuais
- Número reduzido de variáveis
- Ênfase no tipo de resposta do neurônio
- Tratáveis matematicamente



# **Tipos de Modelos**

**Deve capturar propriedades eletrofisiológicas do neurônio real. Nível de detalhamento dos neurônios simulados depende da questão que será investigada.**

**1. Modelos compartimentais**

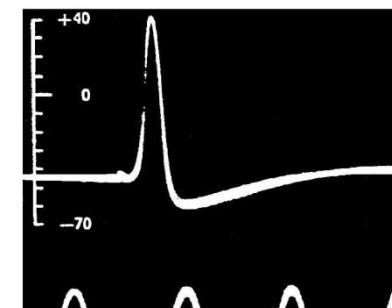
**2. Modelos pontuais:**

- Modelos baseados na condutância (HH)**
- Modelos baseados na condutância 2D**
- Modelos baseados na condutância com reset artificial**
- Modelos leaky integrate-and-fire**

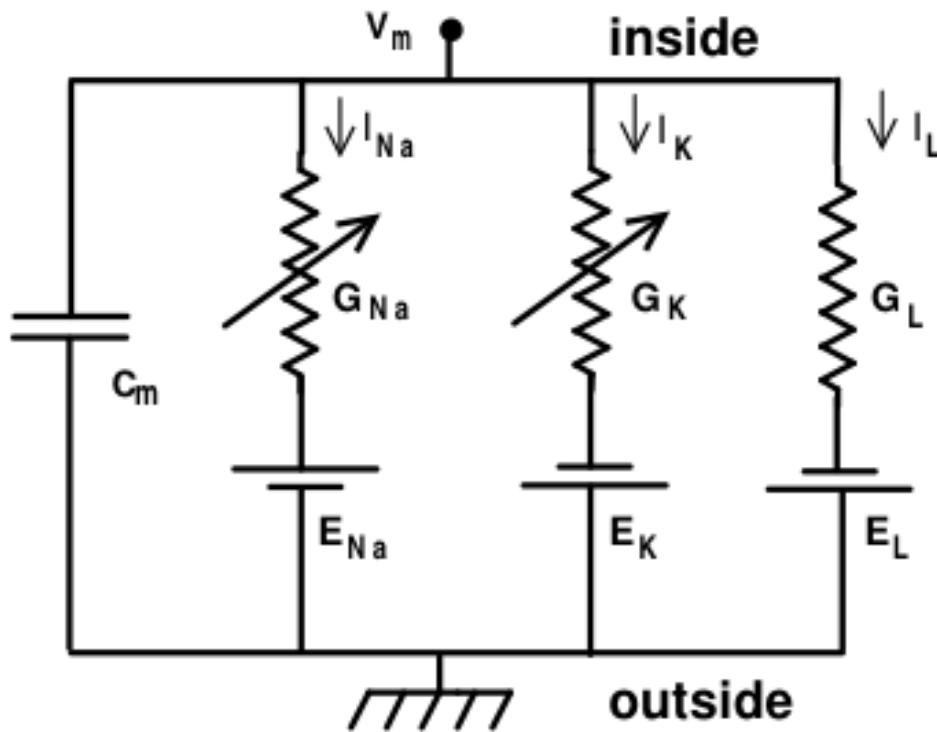
# O Modelo de Hodgkin-Huxley (HH)

## Hodgkin-Huxley (Prêmio Nobel 1952)

- Desenho experimental inovador permitiu observar o potencial de ação
- Introduziram um fio no interior do axônio gigante da lula (~1mm diâmetro), observando o potencial de ação (space clamp ou fixação espacial de voltagem)
- A técnica space-clamp faz o potencial constante em uma região da membrana onde se deseja medir a corrente
- A técnica do voltage-clamp permite fixar o potencial de membrana em valor desejado



# Representação do circuito de HH



$$I_{ion} = G_{Na}(V_m - E_{Na}) + G_K(V_m - E_K) + G_L(V_m - E_L).$$

## Dinâmica dos portões HH

A dinâmica de abertura dos portões (m, n e h) é dada pelas funções alpha e beta, que são diferentes para cada portão

$$I_{ion} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) + \bar{g}_L (V_m - E_L),$$

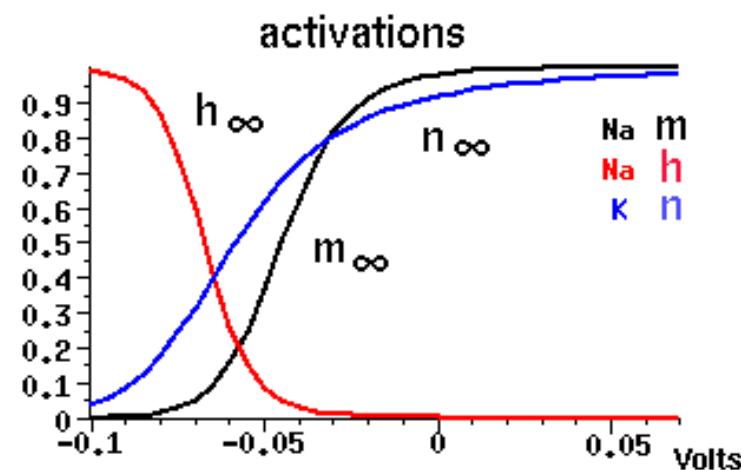
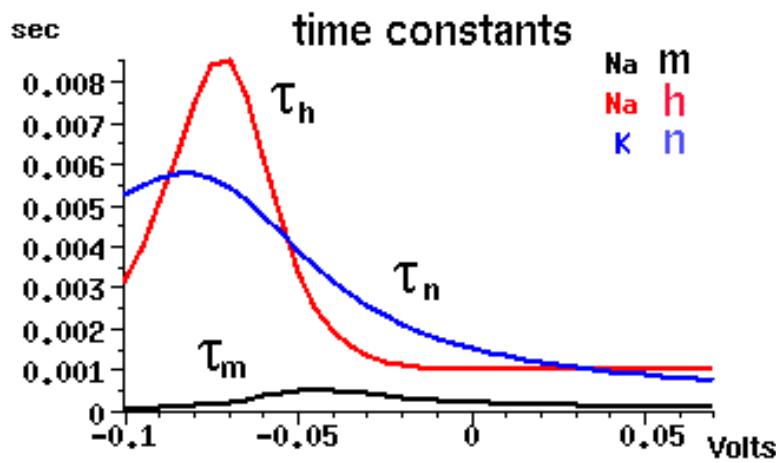
$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V) (1 - m) - \beta_m(V) m,$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V) (1 - h) - \beta_h(V) h,$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V) (1 - n) - \beta_n(V) n.$$

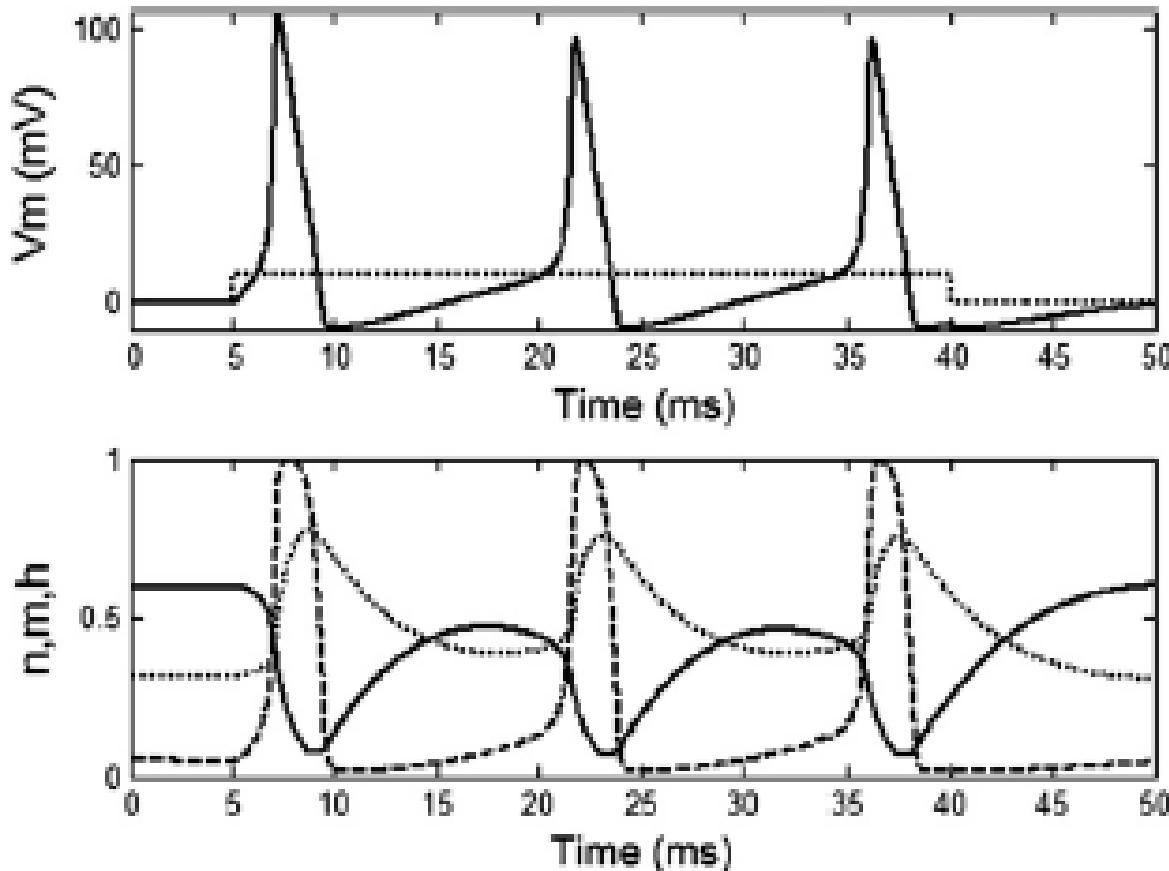
# Dinâmica dos portões HH

A dinâmica de abertura dos portões (m, n e h) é dada pelas funções alpha e beta, que são diferentes para cada portão



# Solução do Modelo de Hodgkin-Huxley

$$I_M = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + \bar{g}_L (V - E_L),$$

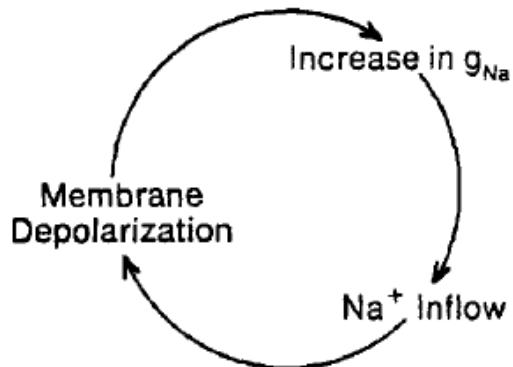


Solução numérica (simulação)

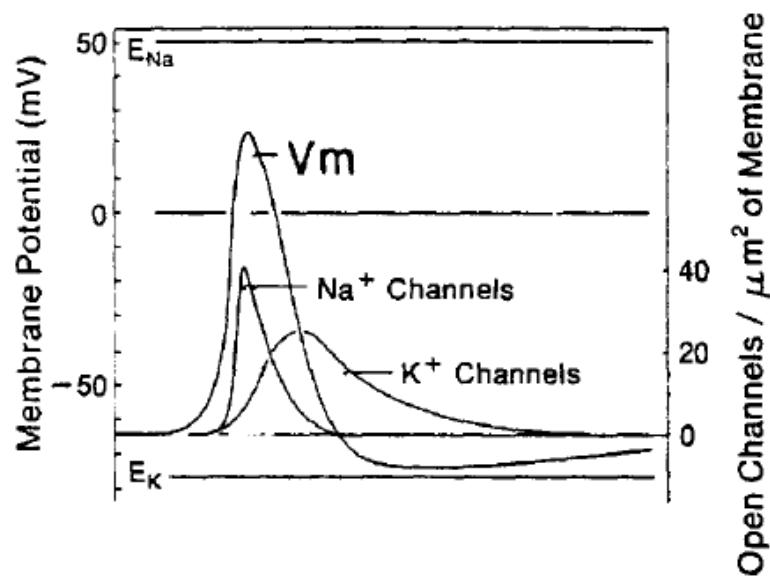
# Predições do Modelo de Hodgkin-Huxley

- Poros dependentes da voltagem e seletivos aos íons sódio e potássio (na época ainda não haviam descoberto os canais iônicos)
- Ativação rápida e inativação do canal de sódio
- Ativação com atraso do canal de potássio

A



B



# **Limitações do Modelo de Hodgkin-Huxley**

- Captura quantitativamente bem diversas características dinâmicas do neurônio real

## **Limitações:**

- Altamente não-linear: otimização de parâmetros difícil
- Grande número de variáveis: difícil de se analisar matematicamente
- Simulação de redes com neurônios HH: alto custo computacional
- Não inclui outros tipos de canais iônicos e padrões de disparo

# Simplificação do Modelo de Hodgkin-Huxley

Redução para duas equações diferenciais

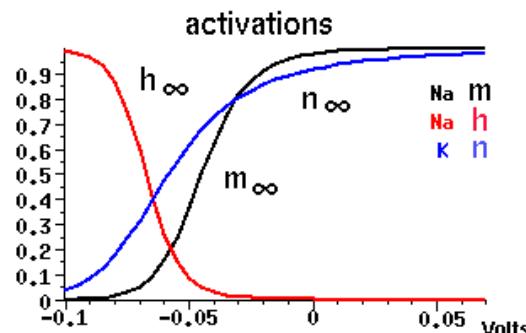
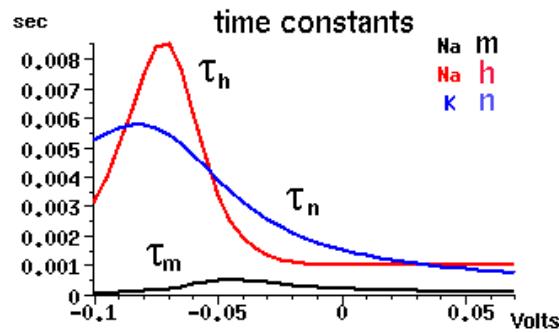
- Desenvolvido a partir de redução do modelo de HH

Considerações:

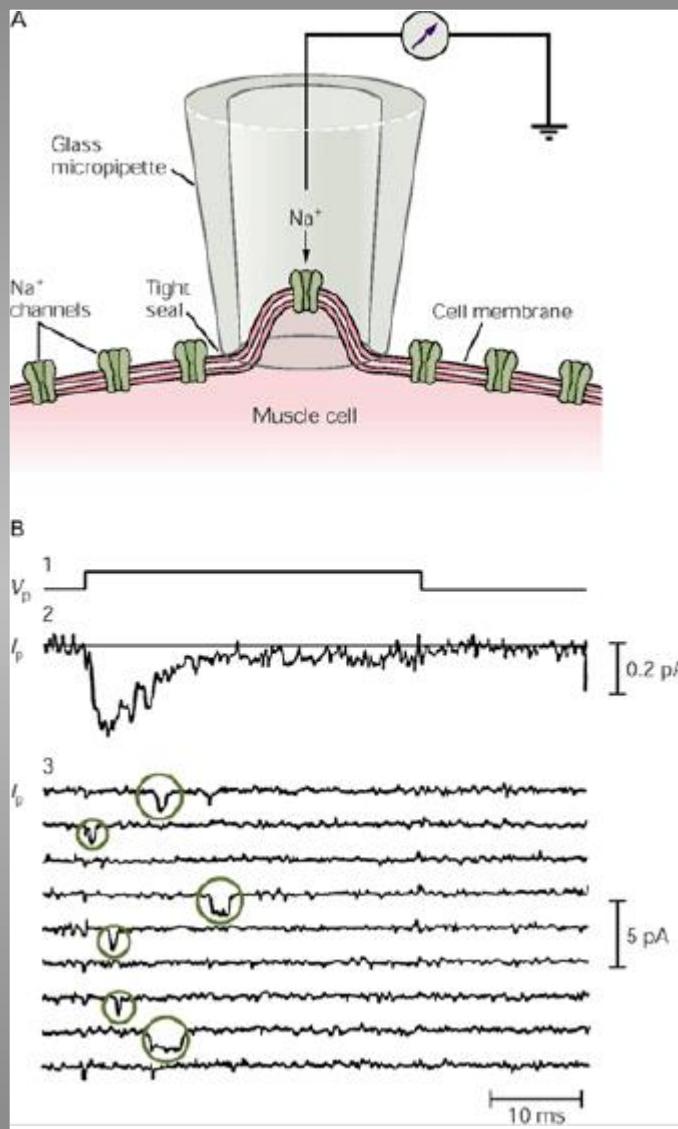
- Variável  $m$  considerada no estado estacionário (ativação instantânea):  $m(t) = m_\infty(V)$
- Dinâmica de  $n$  e  $1-h$  semelhantes:  $h = 1-n$

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - \bar{g}_{Na}(V - V_{Na})m_\infty^3(V)(1 - n) - \bar{g}_K n^4(V - V_K) + I_{app}$$

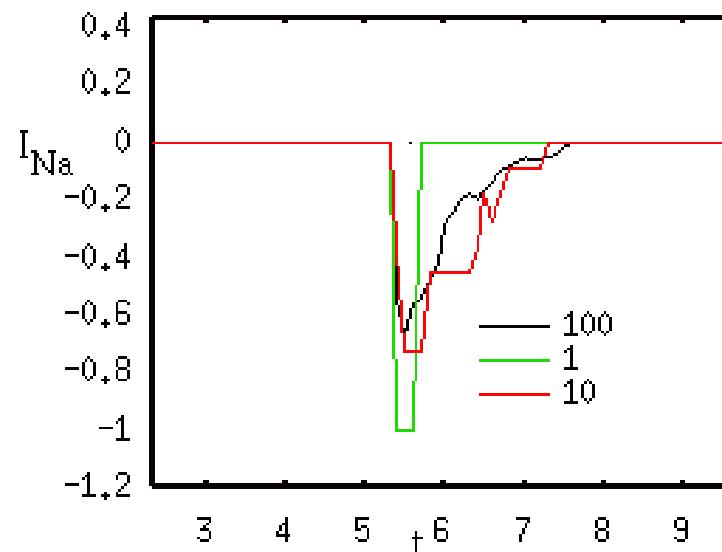
$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = -n + n_\infty(V)$$



# Modelos Estocásticos de Canais Iônicos

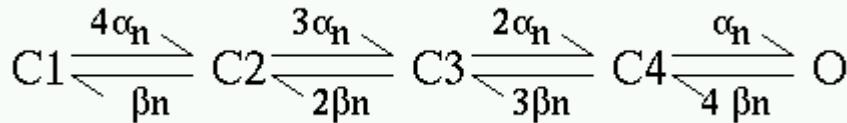


- Porque utilizar modelos estocásticos?
- Canais iônicos unitários tem comportamento discreto (aberto ou fechado) e sofre forte influência do ruído (eventos probabilísticos/estocásticos).



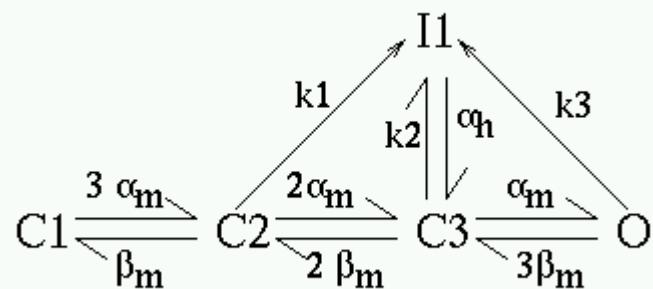
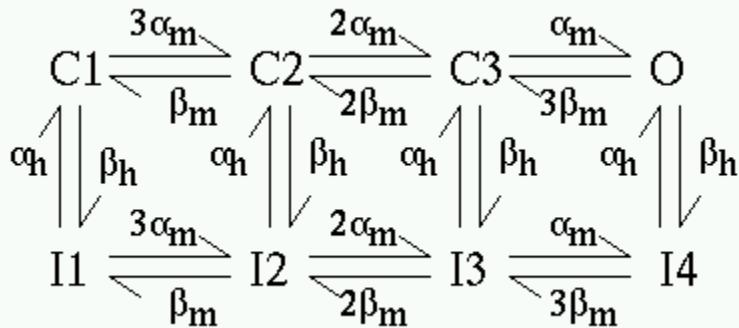
# Modelos Estocásticos de Canais Iônicos

- $gk:$



$$I_k = g_k * O * (V - E_k)$$

- $gna:$

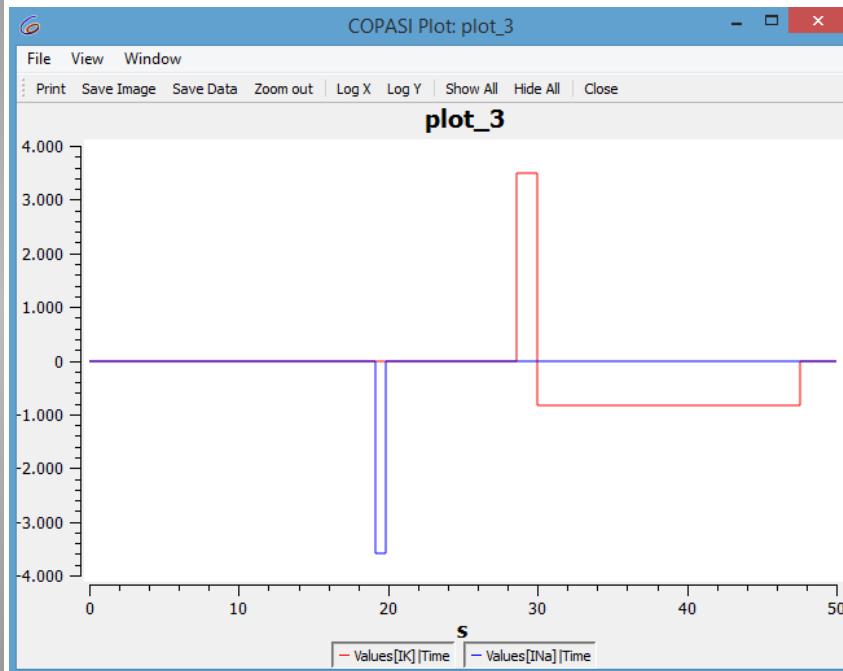


$$I_{na} = g_{na} * O * (V - E_{na})$$

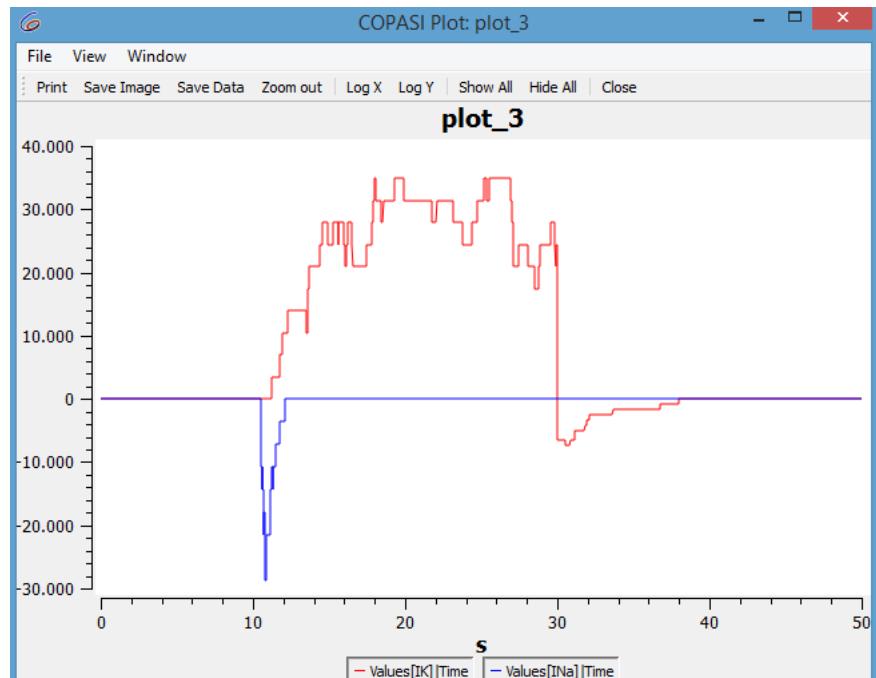
# Simulação de Canais Iônicos



- 1 canal:



- 10 canais:

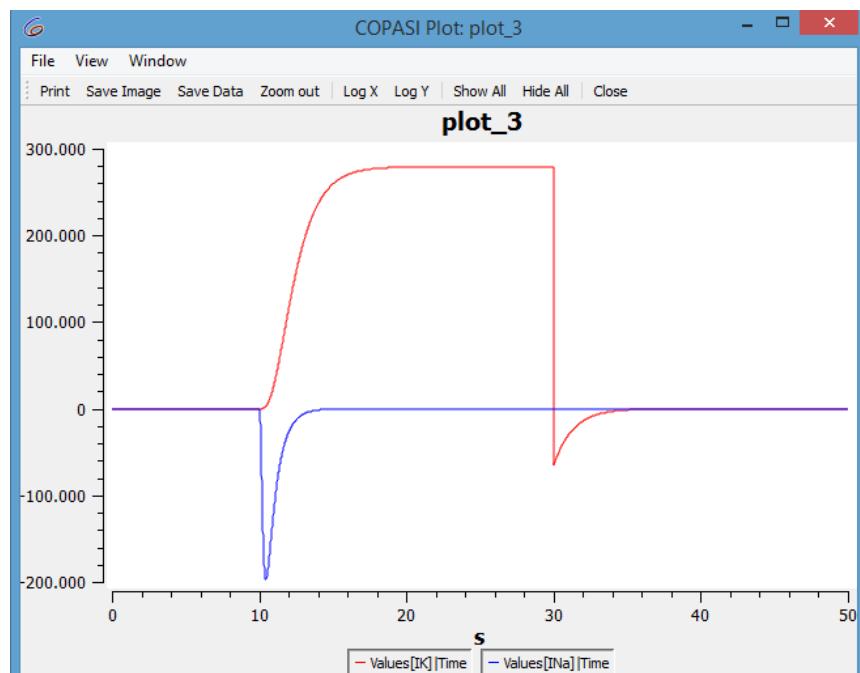
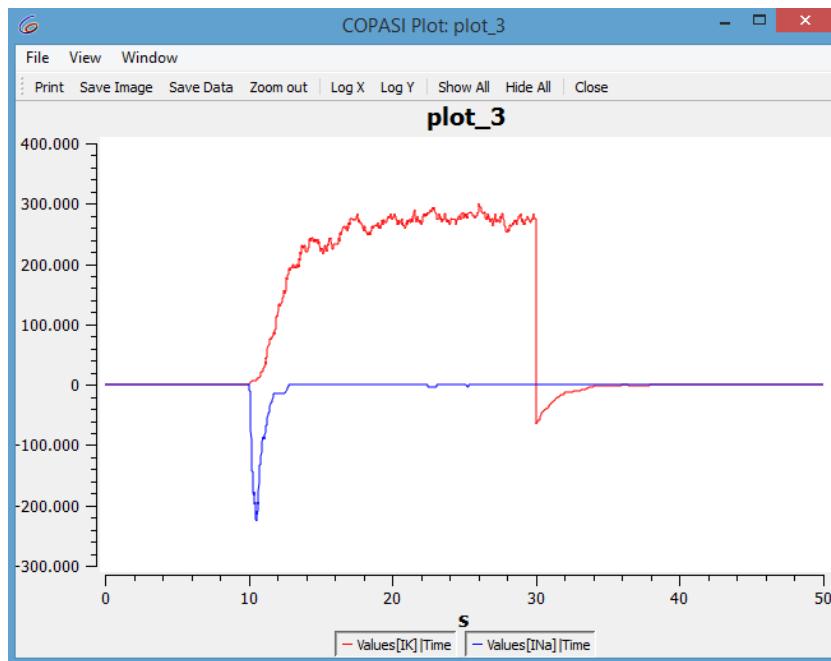


Vclamp= -100 mV (basal),  
Vclamp= +20 mV de 10 a 30ms

# Simulação de Canais Iônicos



- 100 canais:
- Determinístico



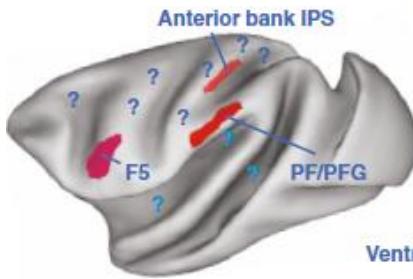
Vclamp= -100 mV (basal),  
Vclamp= +20 mV de 10 a 30ms

# Modelagem Computacional de Neurônios Espelhos

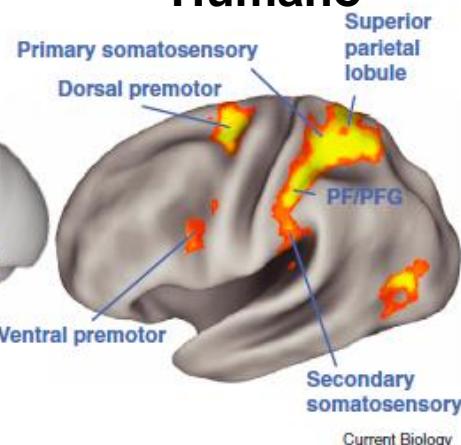
- Disparam quando o indivíduo faz uma ação e quando ele vê a mesma ação sendo realizada por outro indivíduo
- Responde para a intenção (significado) da ação
- Seria a base fisiológica para várias funções cognitivas, incluindo a imitação, a empatia e a linguagem.

## Sistema Espelho

### Macaco

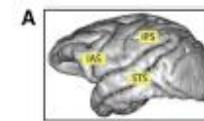


### Humano

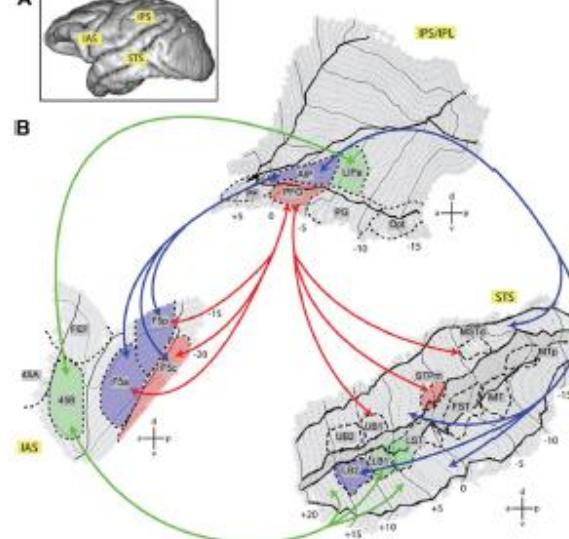


Cereb. Cortex 19: 1239-1255, 2009

## Áreas com Neurônios Espelho



B

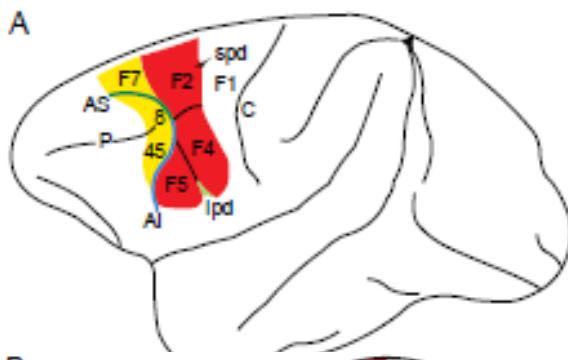


NEURON 88: 167, 2015

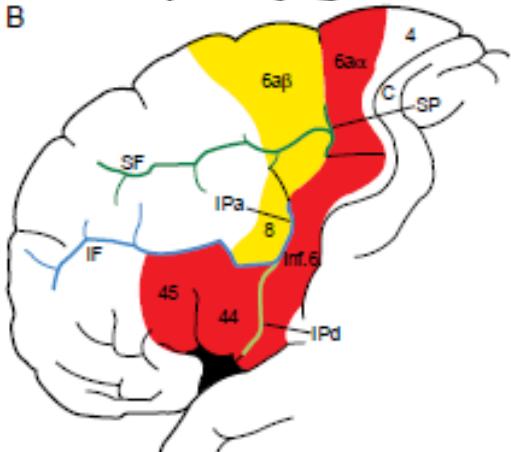
# Neurônios Espelho

- Existe uma homologia evidente entre as áreas associadas a ocorrência de neurônios espelho e as áreas da linguagem em primatas

# Sistema Espelho



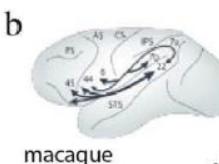
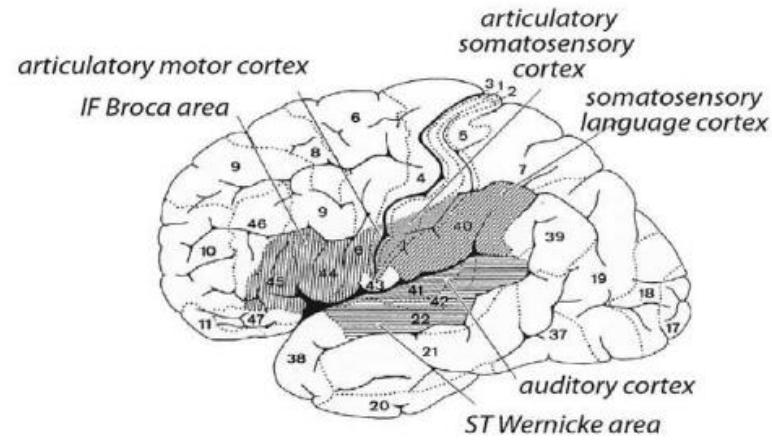
# Macacos (Área F5, Espelho)



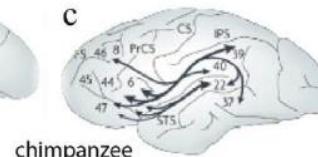
# Humanos (Área Broca, Linguagem)

TINS 21: 188, 1998

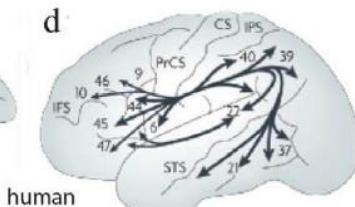
# Áreas da Linguagem



macaque

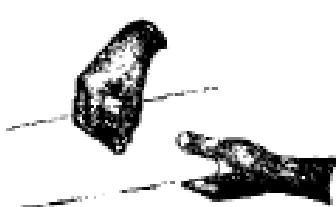


chimpanze

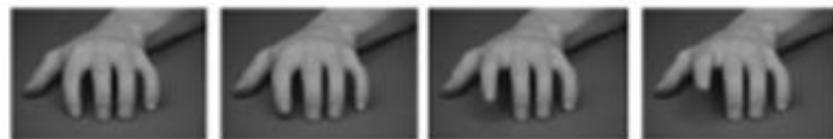


human

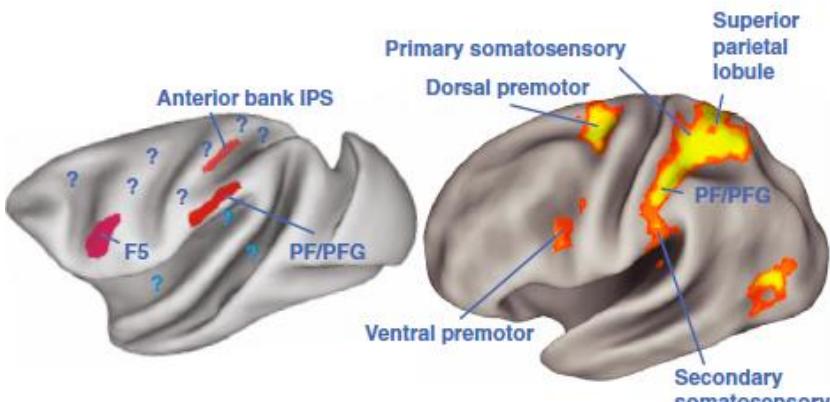
# Dados Experimentais



TINS 21: 188-194, 1998

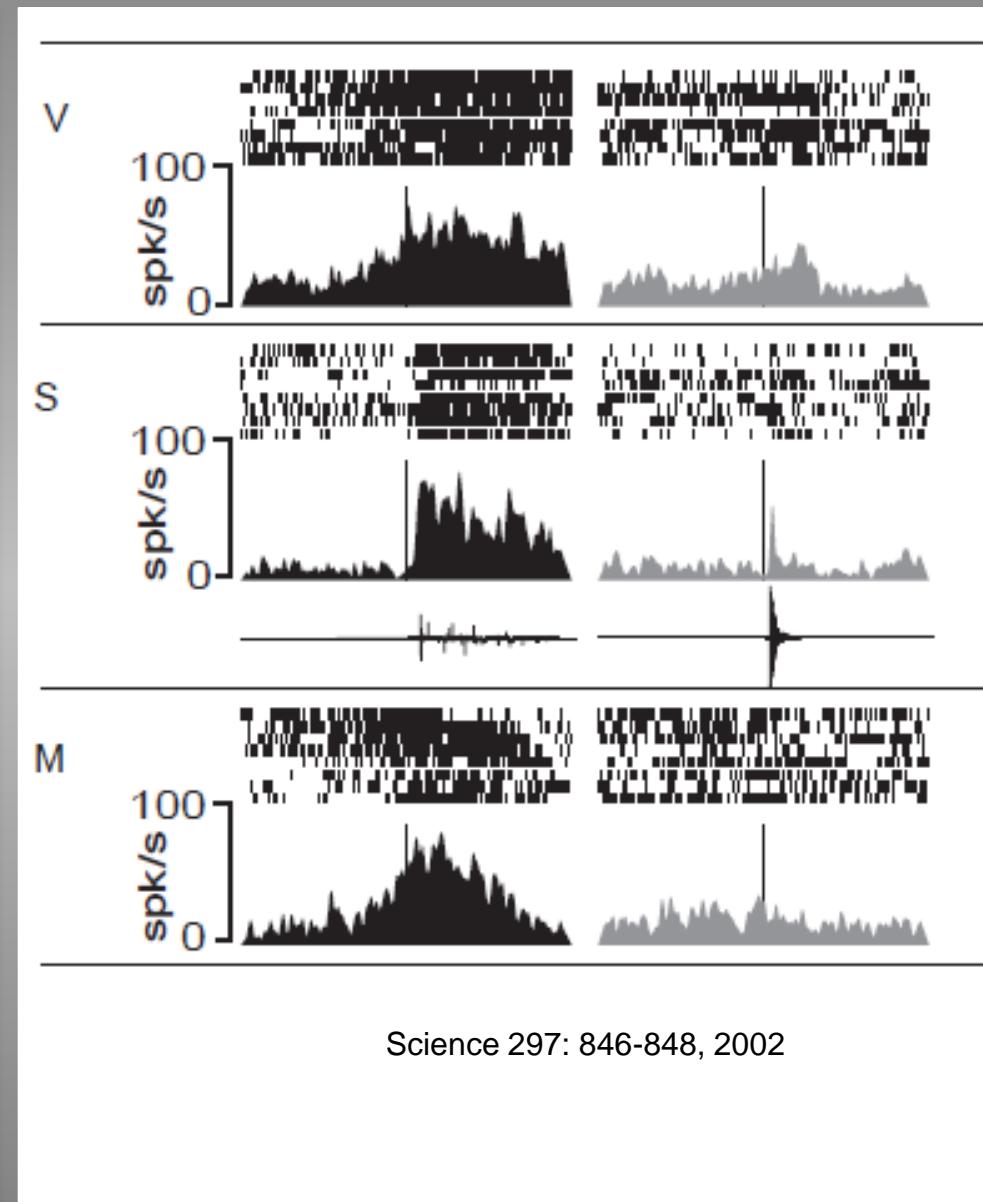


Science 286: 2526-2528, 1999



Cereb. Cortex 19: 1239-1255, 2009

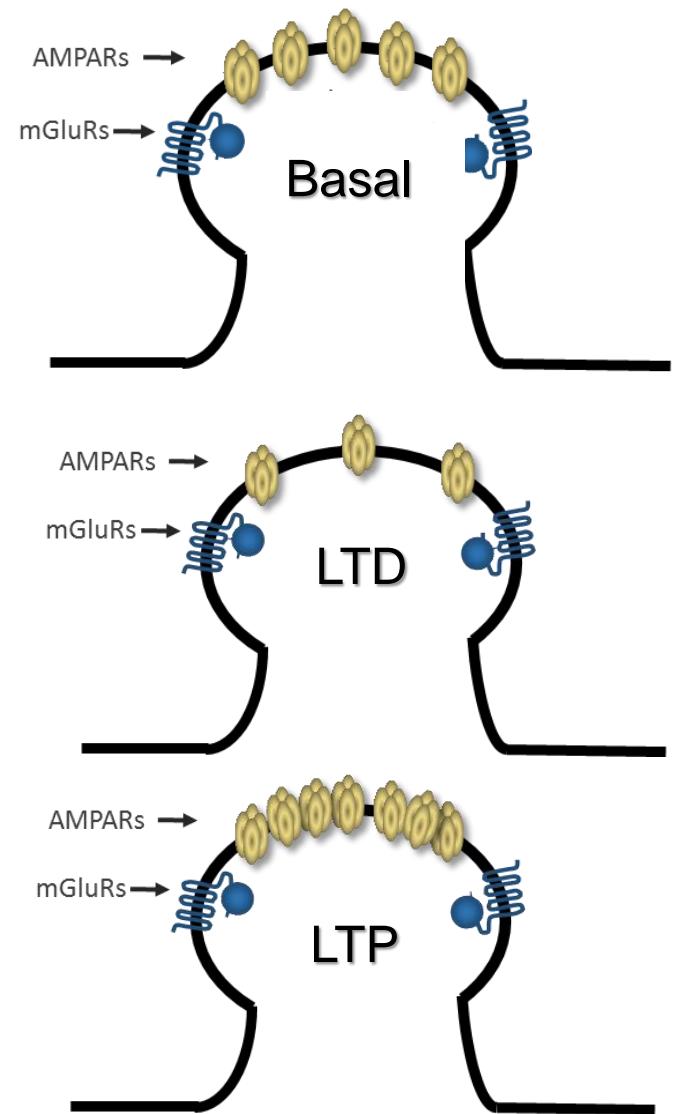
Current Biology



# Como surgem os neurônios espelho

## Plasticidade Sináptica:

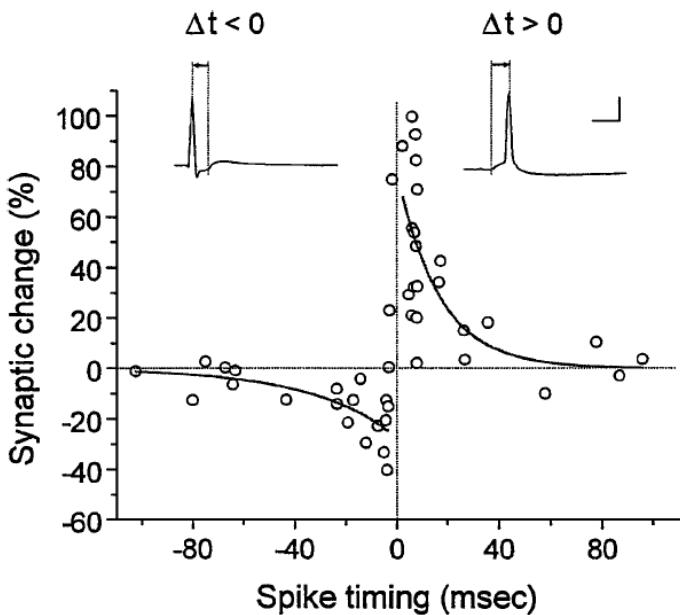
- Mudança na eficácia da comunicação sináptica
- Bases celulares e moleculares da aprendizagem e memória
- LTP: Long-Term Potentiation
- LTD: Long-Term Depression
- Aumento (LTP) e diminuição (LTD) dos receptores AMPA na membrana pós sináptica
- Geralmente ocorrem nas espinhas dendríticas



# Plasticidade Sináptica Dependente do Instante de Ocorrência dos Disparos (STDP)

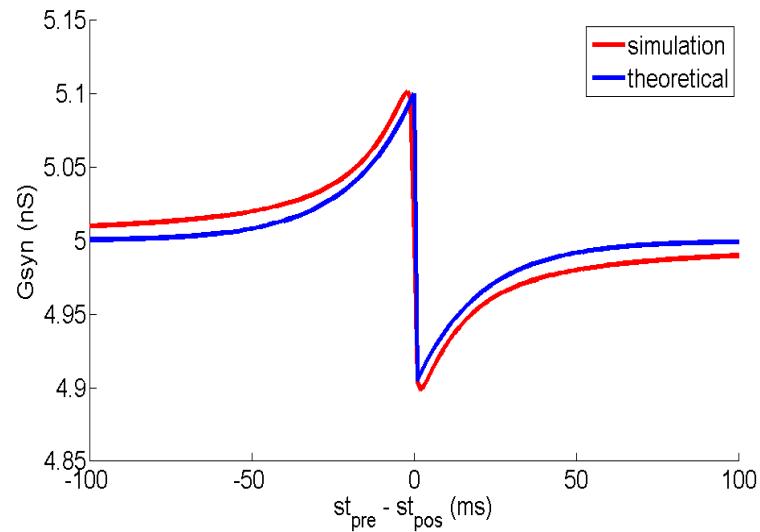
- Disparo do Neurônio Pré-Sináptica Ocorre Antes do Pós-Sináptico => LTP
- Disparo do Neurônio Pós-Sináptico Ocorre Antes do Pré-Sináptico => LTD

Dado Experimental



Petersen e Sporns, 2015

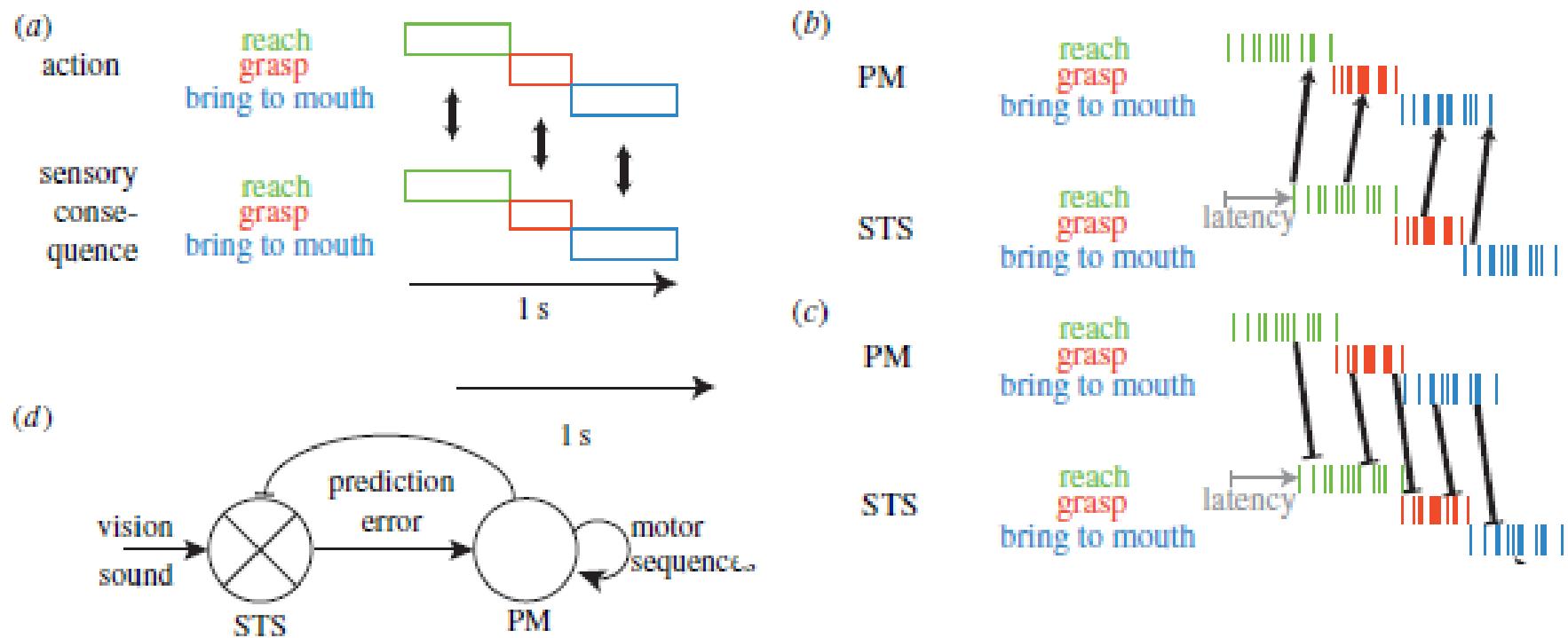
Modelo Computacional



Dado Não Publicado

# Como surgem os neurônios espelho

- Hipótese do Surgimento do Neurônio Espelho pela Ocorrência de STDP
- Múltiplas Execuções e Observações de uma Ação (Reafferência) induzem STDP



# Modelagem Computacional de Neurônios Espelho

International Journal of Neural Systems  
©World Scientific Publishing Company

Impact Factor  
6.333

Int. J. Neural Syst. 1750058, 2017

## MIRROR NEURONS MODELED THROUGH SPIKE-TIMING DEPENDENT PLASTICITY ARE AFFECTED BY CHANNELOPATHIES ASSOCIATED WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

GABRIELA ANTUNES

*Department of Physics, Faculdade de Filosofia Ciencias e Letras de Ribeirao Preto, Universidade de Sao Paulo,  
Ribeirao Preto, SP, Brazil*

SAMUEL F. FARIA DA SILVA

*Pontifícia Universidade Católica de Campinas,  
Campinas, SP, Brazil*

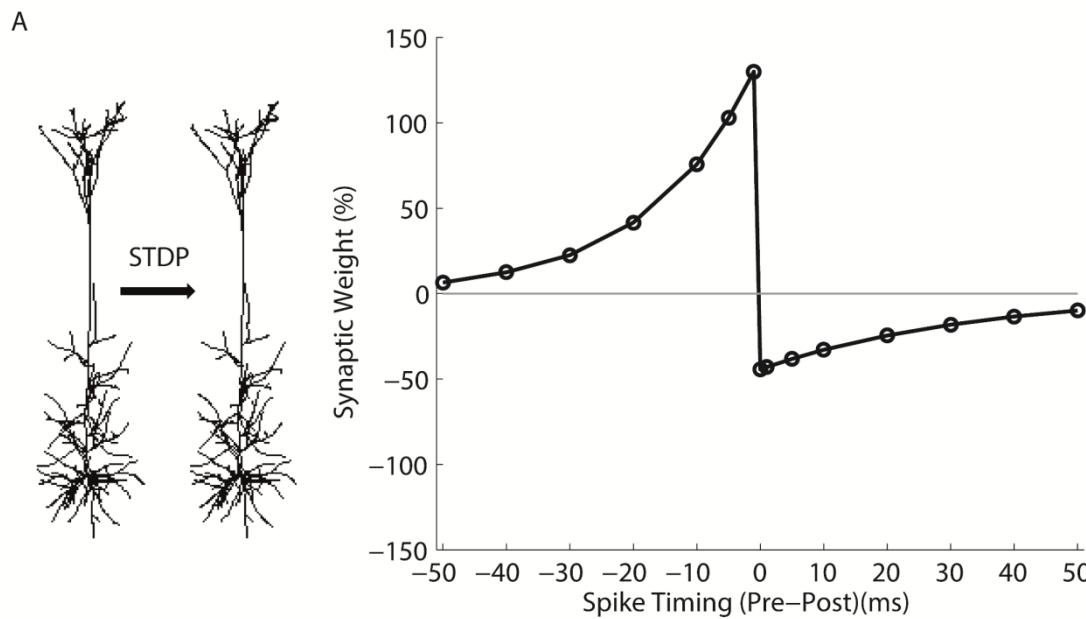
FABIO M. SIMOES DE SOUZA

*Center for Mathematics, Computation and Cognition, Federal University of ABC  
Sao Bernardo do Campo, SP, Brazil*

*E-mail:* [fabio.souza@ufabc.edu.br](mailto:fabio.souza@ufabc.edu.br)  
[www.ufabc.edu.br](http://www.ufabc.edu.br)

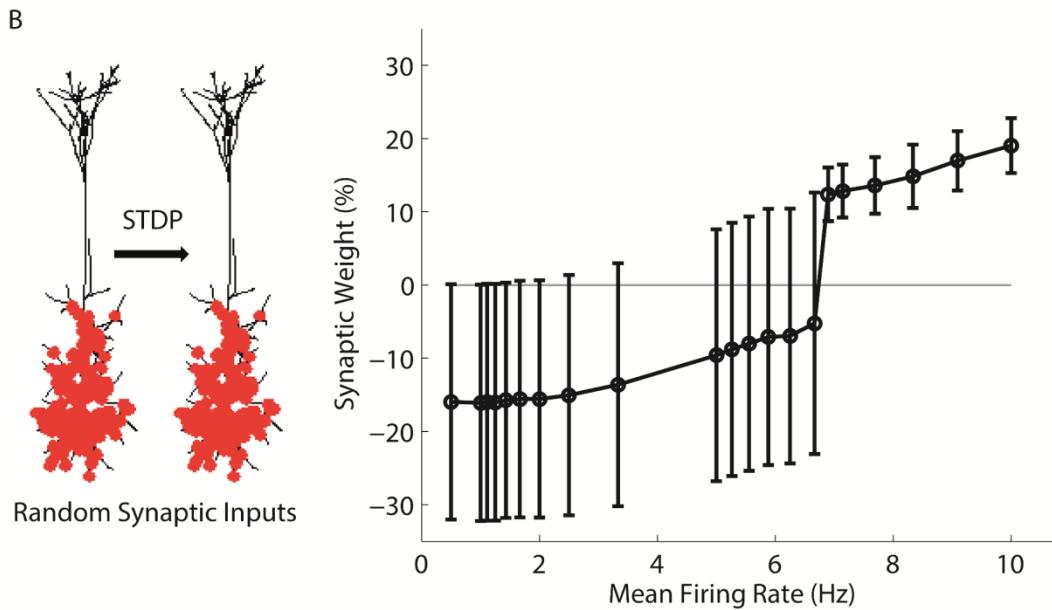
# Modelagem Computacional de Neurônios Espelho

- Utilizar neurônios biofísicos com plasticidade sináptica dependente do instante de ocorrência dos disparos (STDP)
- Construir uma rede neural biologicamente plausível com propriedades espelho
- Efeitos biofísico de mutações em canais iônicos associados ao Autismo



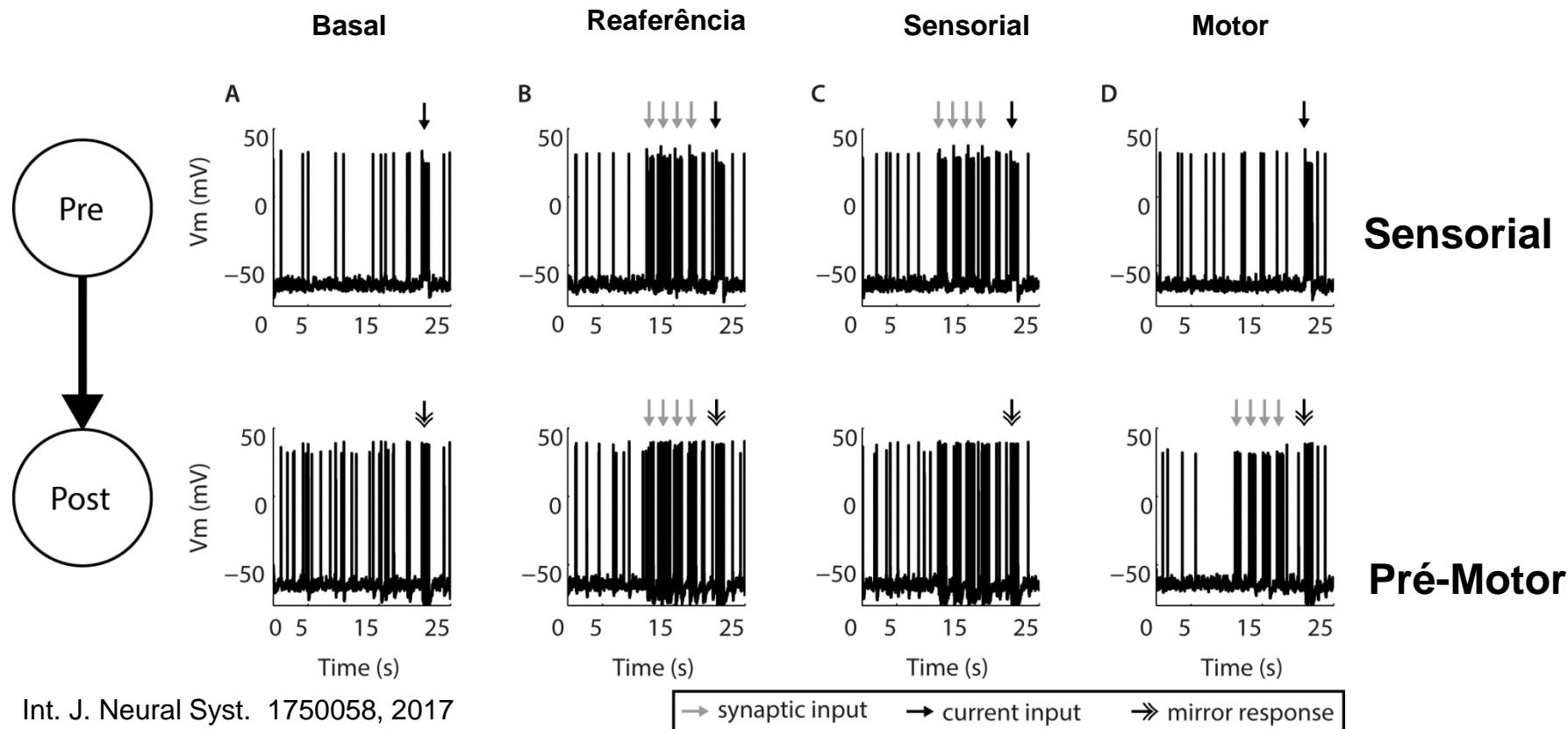
# Modelo Computacional

- NEURON Neurosimulator
- Um Neurônio Pré-Sináptico e um Pós-Sináptico Foram Acoplados com Sinapses com STDP
- O Neurônio Pré-Sináptico Representa o Neurônio Sensorial
- O Neurônio Pós-Sináptico Representa o Neurônio Pré-Motor



# Modelo Computacional

## Simulação dos Neurônios Espelho com STDP



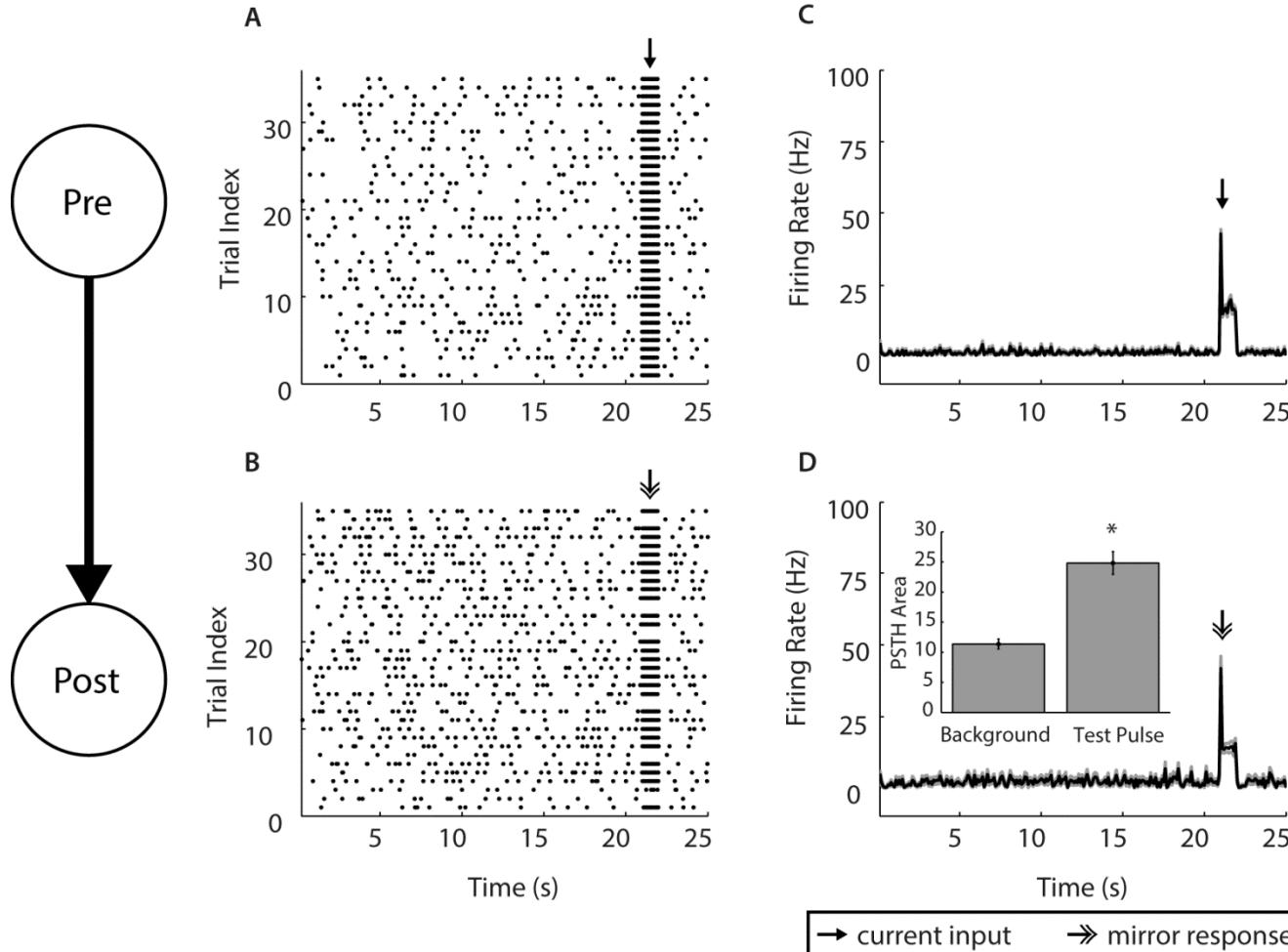
Int. J. Neural Syst. 1750058, 2017



Science 286: 2526-2528, 1999

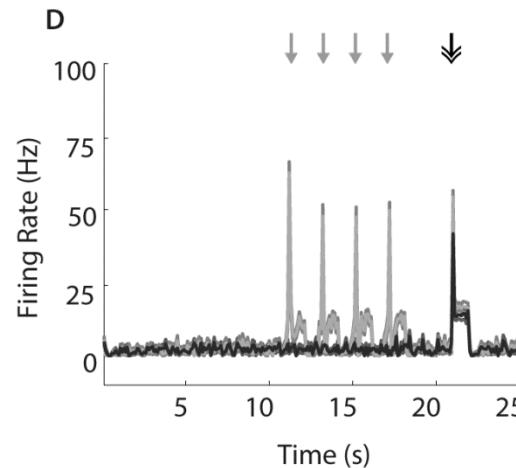
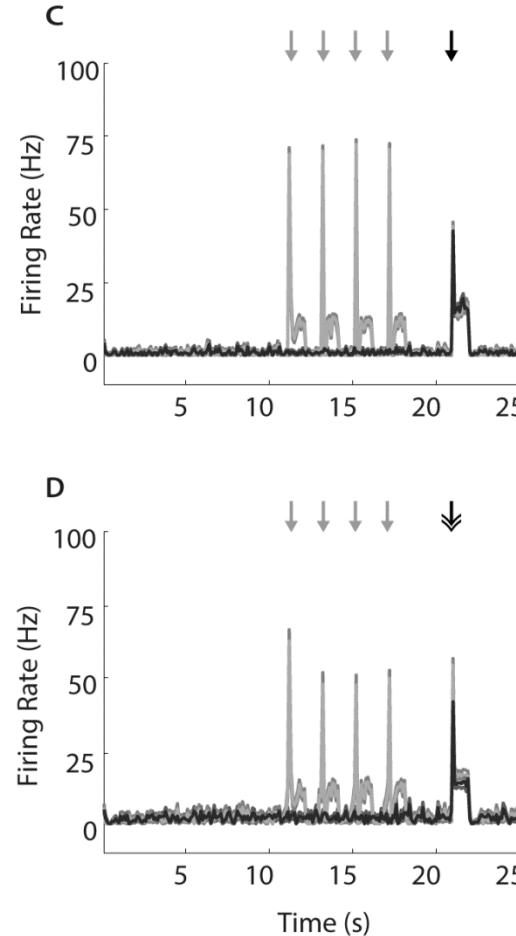
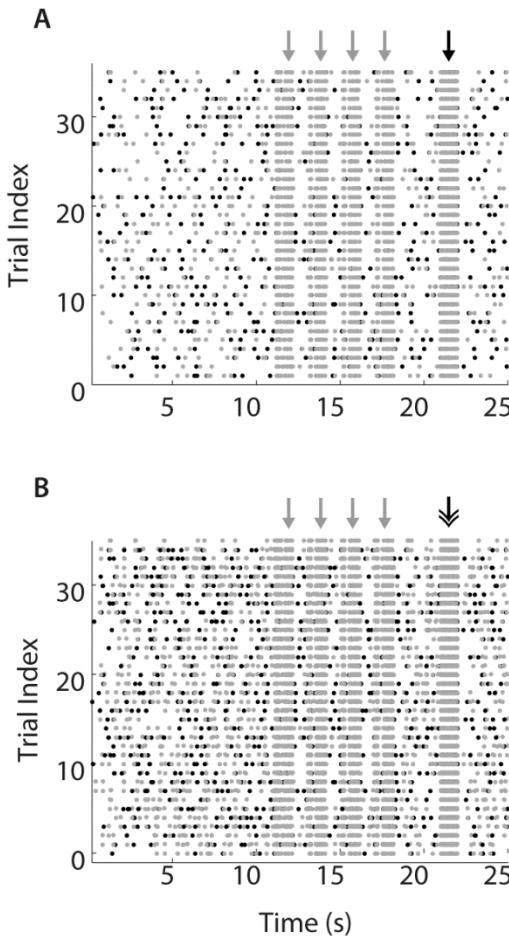
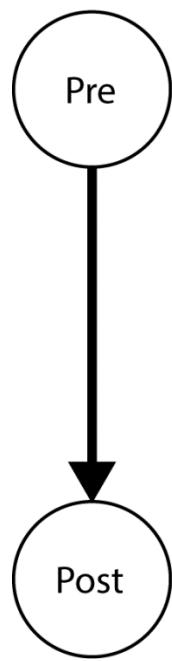
# Modelo Computacional

## Resultado de Múltiplas Simulações (Condição Basal)



# Modelo Computacional

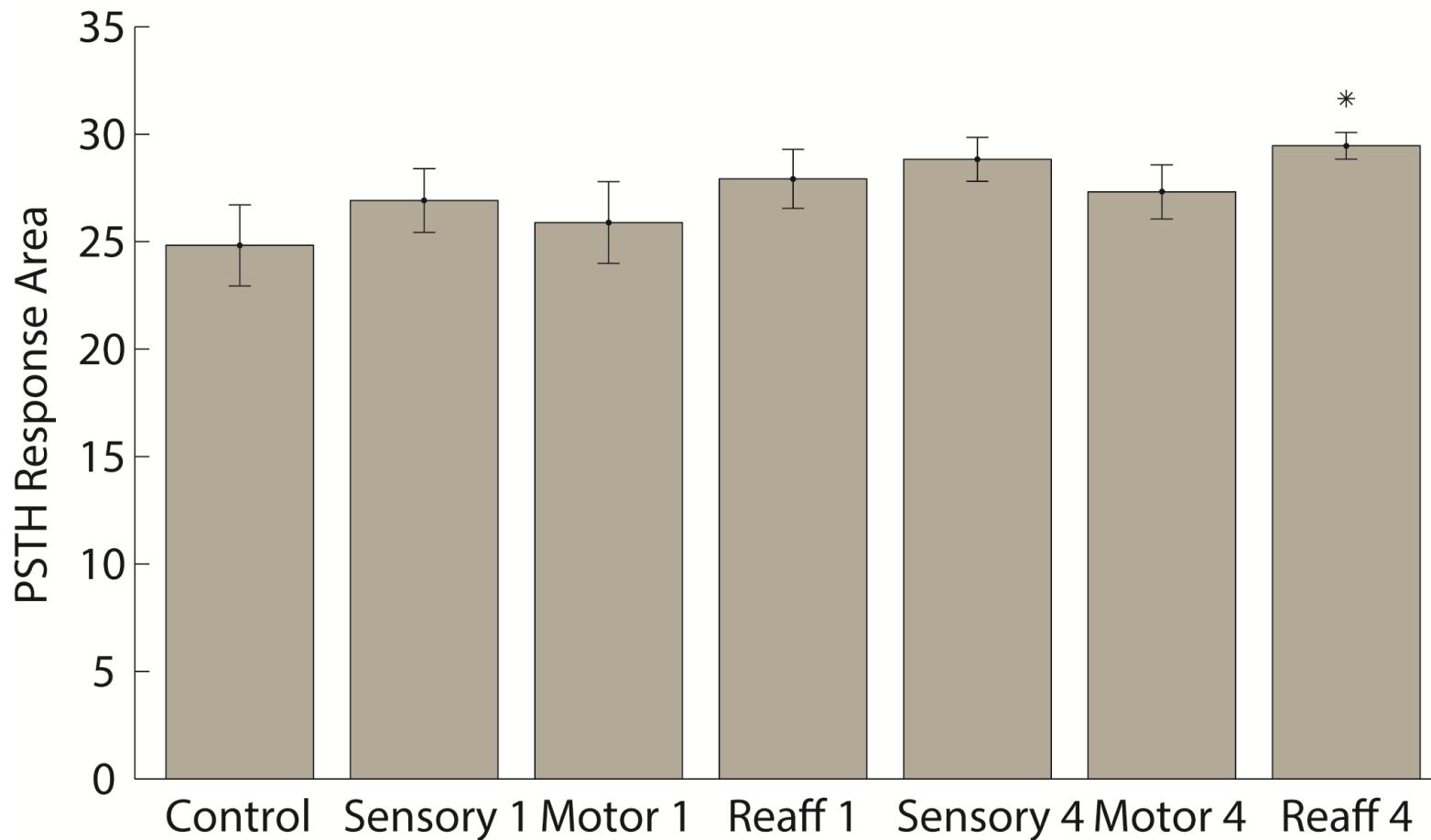
## Resultado de Múltiplas Simulações (Reaferências)



— Control   — Treatment   → synaptic input   → current input   ➔ mirror response

# Plasticidade da Propriedade Espelho

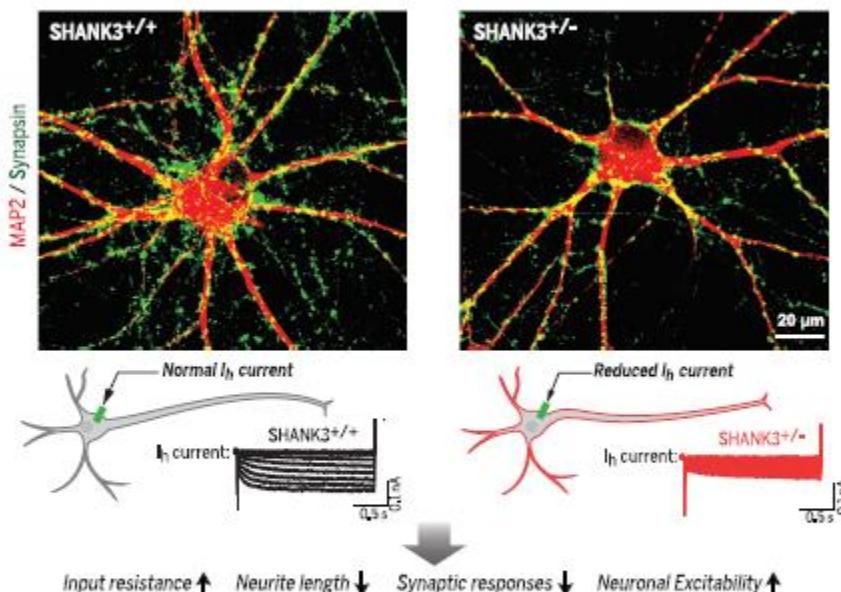
Múltiplas Reaferências Fortalecem a Função Espelho



# Canalopatias em Autismo

## Autism-associated SHANK3 haploinsufficiency causes $I_h$ channelopathy in human neurons

Fei Yi,<sup>1\*</sup> Tamas Danko,<sup>1,2,3\*</sup> Salome Calado Botelho,<sup>1</sup> Christopher Patzke,<sup>1</sup> ChangHui Pak,<sup>1</sup> Marius Wernig,<sup>2,3</sup> Thomas C. Südhof<sup>1,4,†</sup>

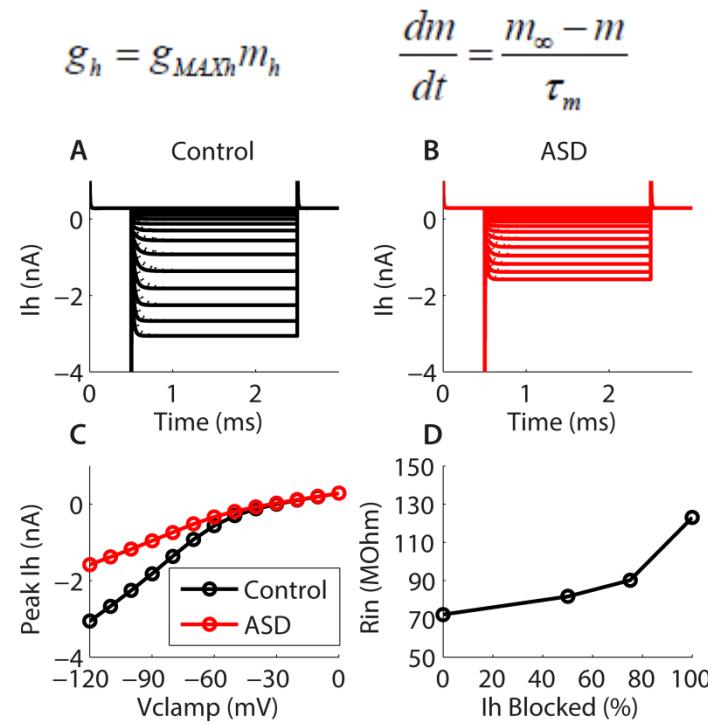


**Conditional SHANK3 deletion in human neurons impairs  $I_h$  channel.** Comparison of isogenic control and SHANK3-deficient human neurons reveals that heterozygous and homozygous SHANK3 mutations dramatically decrease  $I_h$ -channel function, resulting in multifarious secondary impairments, including a decrease in dendritic arborization and synaptic responses and an increase in input resistance and neuronal excitability.

Science 352: aaf2669, 2016

A Falha da Função Espelho Estaria Associada ao Autismo (J. Clinical Neuroscience 17: 1239, 2010)

## Simulação

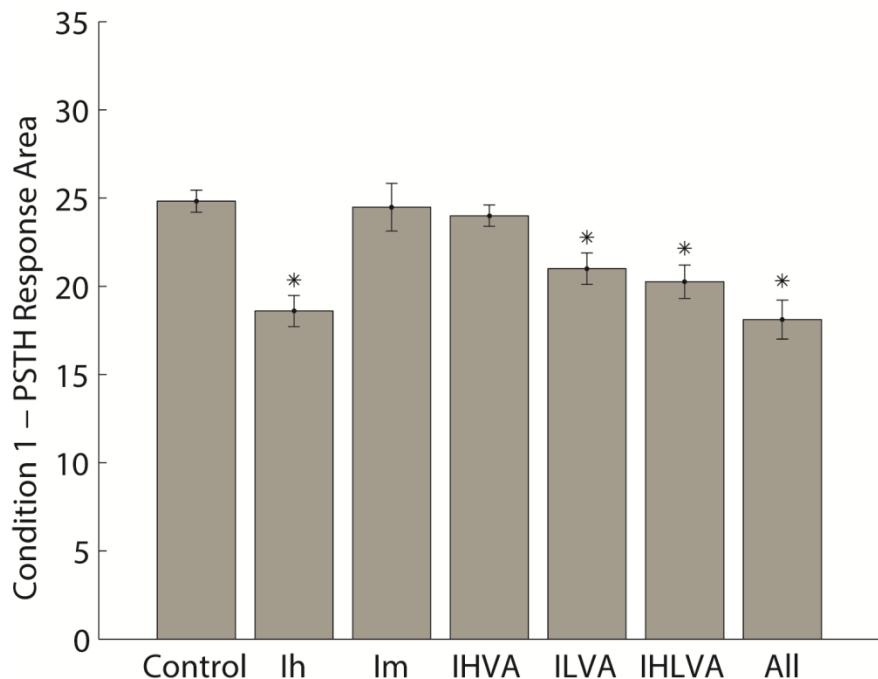


Int. J. Neural Syst. 1750058, 2017

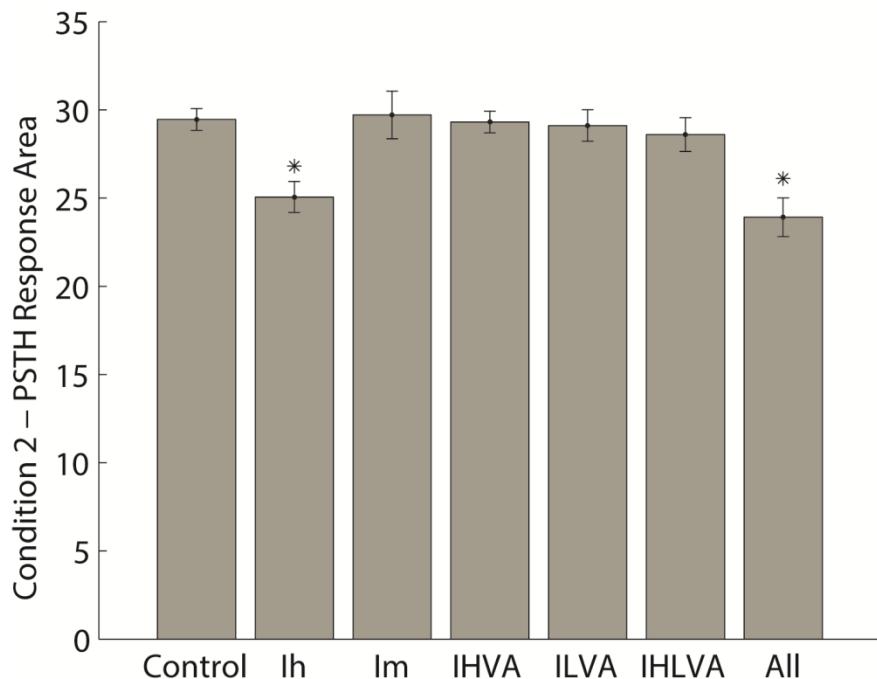
# Canalopatias em Autismo

## Simulação Canalopatias

### Condição Basal



### Reaferências



## Conclusões Parciais

- É possível modelar computacionalmente a função espelho utilizando pares de neurônios piramidais acoplados por STDP
  - Canalopatias associadas ao autismo prejudicam a função espelho em pares de neurônios
- 
- Próximos Passos: Construção de uma Rede Neural para Reconhecimento de Verbos (Ações) com Neurônios Espelho

# Novos Algoritmos de Plasticidade Sináptica



OPEN

## AMPA receptor trafficking and its role in heterosynaptic plasticity

G. Antunes & F. M. Simoes-de-Souza

Received: 5 January 2018

Accepted: 22 June 2018

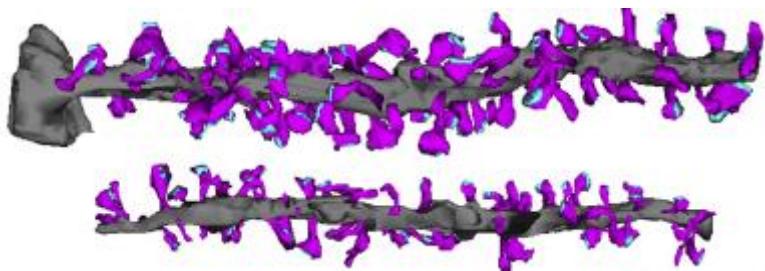
Published online: 09 July 2018

Historically, long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), the best-characterized forms of long-term synaptic plasticity, are viewed as experience-dependent and input-specific processes. However, cumulative experimental and theoretical data have demonstrated that LTP and LTD can promote compensatory alterations in non-stimulated synapses. In this work, we have developed a computational model of a tridimensional spiny dendritic segment to investigate the role of AMPA receptor (AMPAR) trafficking during synaptic plasticity at specific synapses and its consequences for the populations of AMPAR at nearby synapses. Our results demonstrated that the mechanisms of AMPAR trafficking involved with LTP and LTD can promote heterosynaptic plasticity at non-stimulated synapses. These alterations are compensatory and arise from molecular competition. Moreover, the heterosynaptic changes observed in our model can modulate further activity-driven inductions of synaptic plasticity.

# Novos Algoritmos de Plasticidade Sináptica

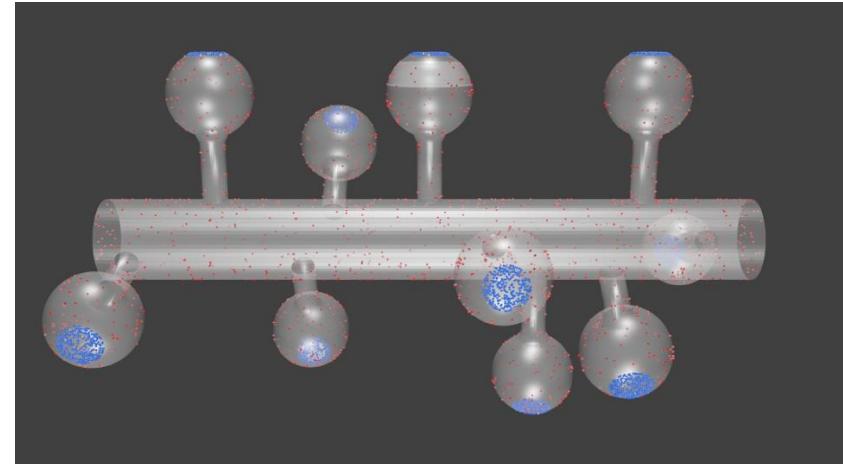
- Tráfego de receptores AMPA e seu papel na plasticidade heterosináptica (artigo em revisão)
- Plasticidade sináptica nas espinhas dendríticas

Dado Experimental



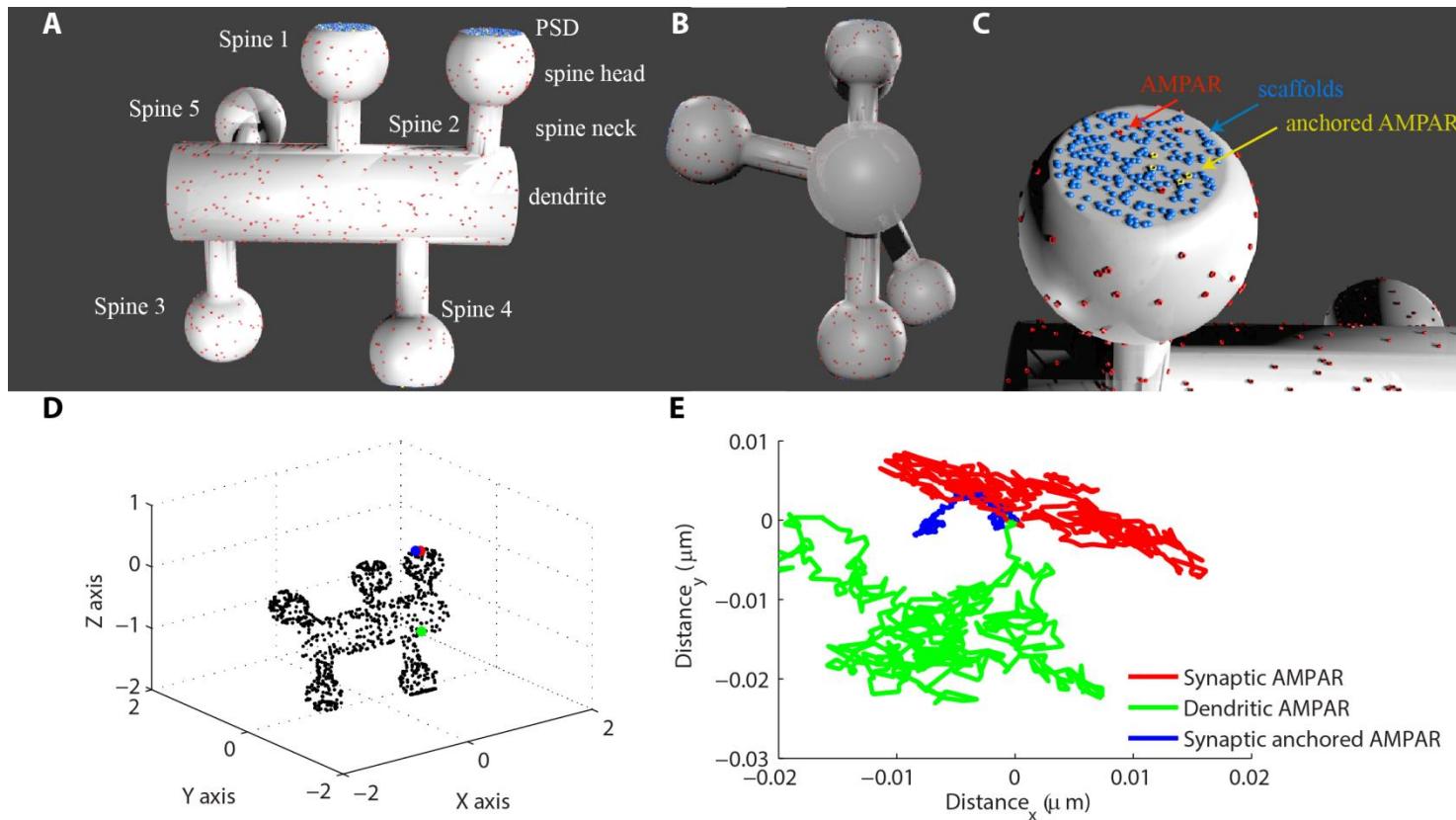
NEURON 63: 171, 2009

Modelo Computacional



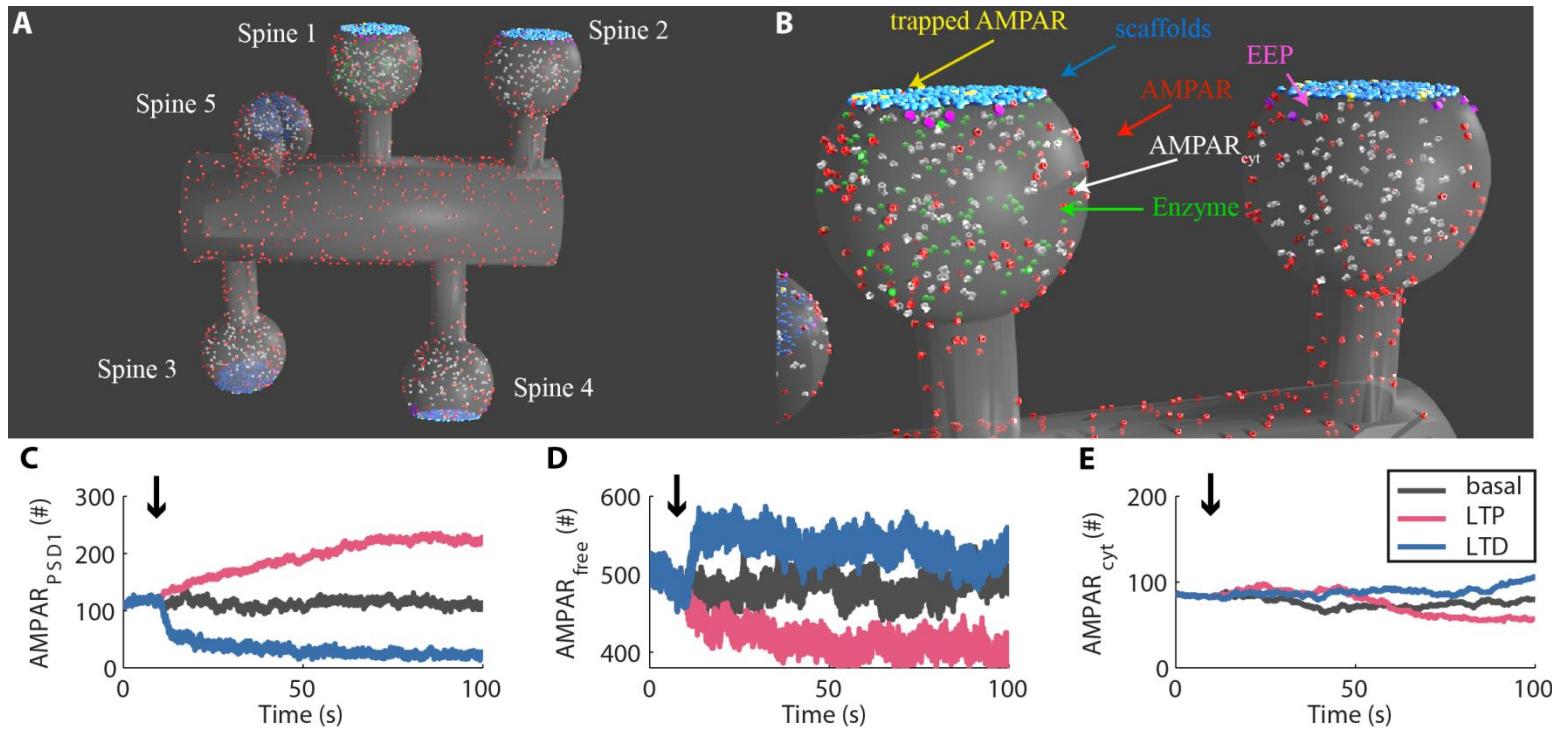
# Novos Algoritmos de Plasticidade Sináptica

- Software MCell/Cell Blender
- Simulações de reação-difusão em um mesh 3D



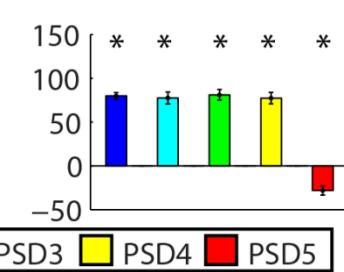
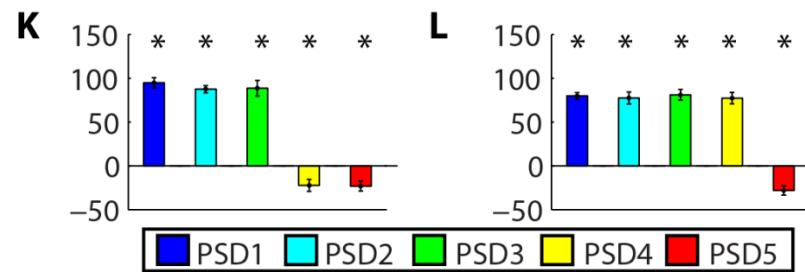
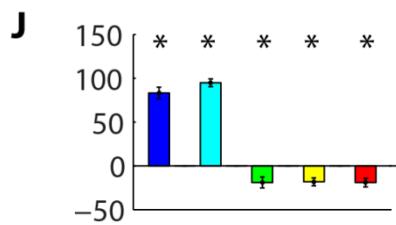
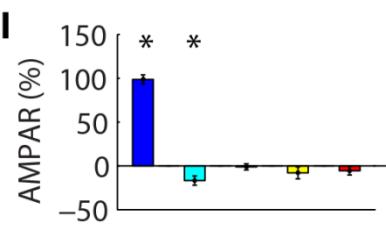
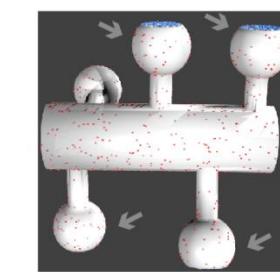
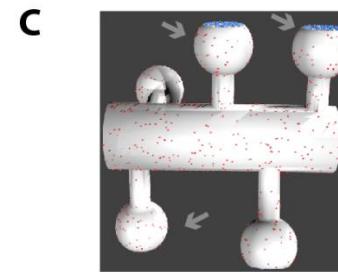
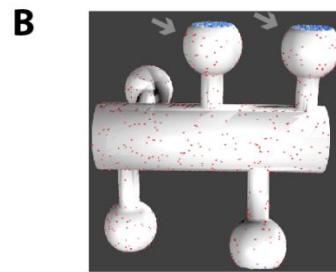
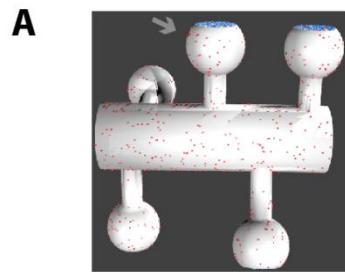
# Novos Algoritmos de Plasticidade Sináptica

- Tráfego de receptores AMPA nas espinhas dendríticas e plasticidade sináptica



# Novos Algoritmos de Plasticidade Sináptica

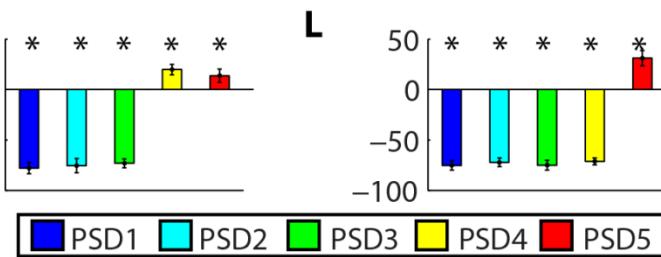
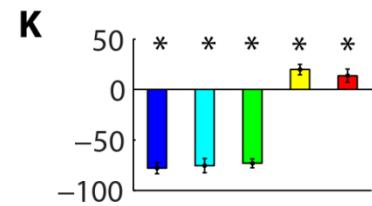
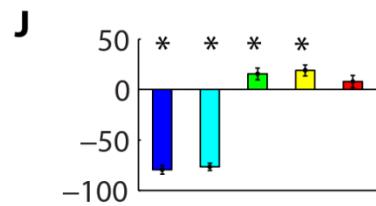
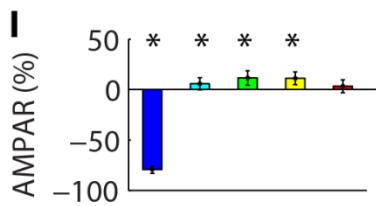
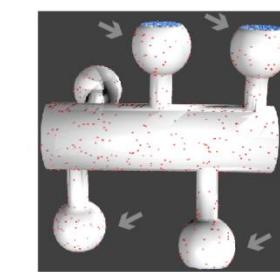
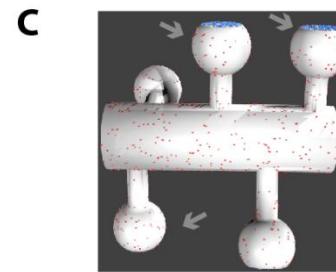
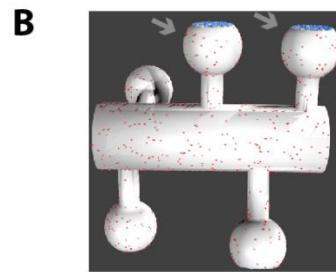
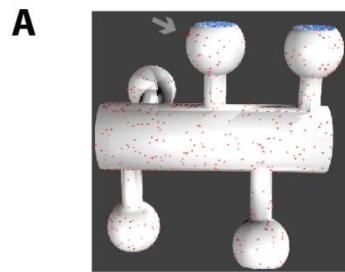
- LTP em uma espinha dendrítica gera depressão heterosináptica nas espinhas vizinhas



Legend: PSD1 (blue), PSD2 (cyan), PSD3 (green), PSD4 (yellow), PSD5 (red)

# Novos Algoritmos de Plasticidade Sináptica

- LTD em uma espinha dendrítica gera potenciação heterosináptica nas espinhas vizinhas



# **Novos Algoritmos de Plasticidade Sináptica**

- Problema da instabilidade dos modelos de STDP: LTP gera mais disparos e mais LTP e vice-versa para LTD.
- Os efeitos da plasticidade heterosináptica serão explorados em modelos computacionais de neurônios
- Competição local pelos receptores sinápticos finitos gera estabilidade da plasticidade sináptica
- Possibilidade de facilitação de plasticidade sináptica associativa entre espinhas dendríticas próximas
- Em desenvolvimento: aplicação no modelo dos neurônios espelho e linguagem

# Links Úteis

- **GENESIS**

<http://www.genesis-sim.org/GENESIS/>

- **NEURON**

<https://www.neuron.yale.edu/neuron/>

- **BRIAN**

<http://briansimulator.org/>

- **COPASI**

<http://copasi.org/>

- **MCELL**

<http://mcell.org/>