

# Modelagem matemática e computacional em neurociência

Alexandre L. Madureira  
[www.lncc.br/~alm](http://www.lncc.br/~alm)

Laboratório Nacional de Computação Científica – LNCC  
Petrópolis - RJ

VII Bienal da SBM - 2014

# Conteúdo

Motivação

Modelagem do neurônio

Conclusões

# Conteúdo

## Motivação

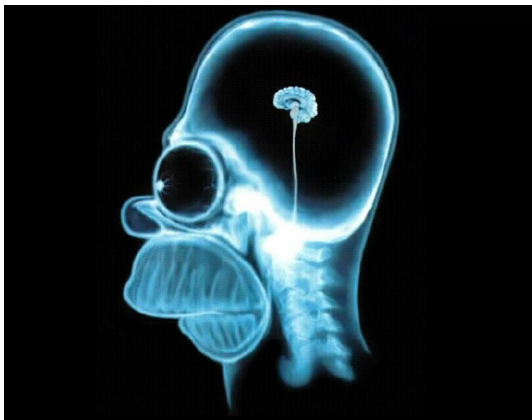
O cérebro humano

Complexidade e multiescala

Modelagem do neurônio

Conclusões

# O cérebro humano



Homer Simpson

## Neurociência Matemática:

- ▶ busca compreender o sistema nervoso via modelagem matemática
- ▶ área multidisciplinar

# Complexidade

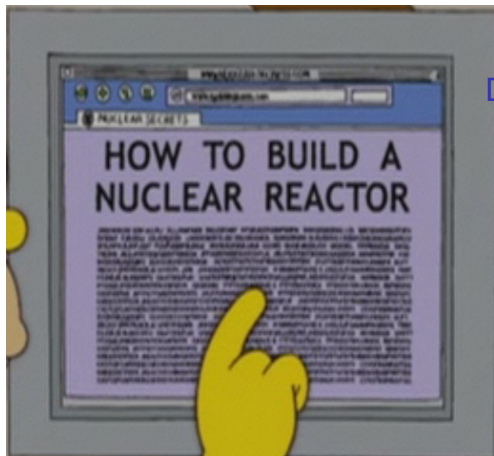


Cérebro Masculino

## Processamento Cerebral:

- ▶ sistema complexo: “unidades simples” (neurônios?) agindo em conjunto
- ▶ multiescala: eventos na microescala (no espaço/tempo) com efeitos na macroescala
- ▶ só importa o efeito global, macroscópico

# Exemplo de multiescala: leitura



## Descrição da Leitura

- ▶ microescala: lemos letras formando palavras, formando frases, etc.
- ▶ só o que importa é o efeito “macroscópico”, i.e., a mensagem
- ▶ memória fazendo “upscaling”

# Escalas em Neurociência

Nível	Escala física (metros)
Dinâmica Molecular	$10^{-10}$
Canais e sinapses	$10^{-7}$
Neurônios	$10^{-4}$
Redes de neurônios	$10^{-3}$
Sistemas cerebrais	$10^{-1}$
Cérebro e comportamento	1

Baseado em De Schutter, 2000

# Conteúdo

Motivação

Modelagem do neurônio

O que é

Modelos

Um neurônio Espacial

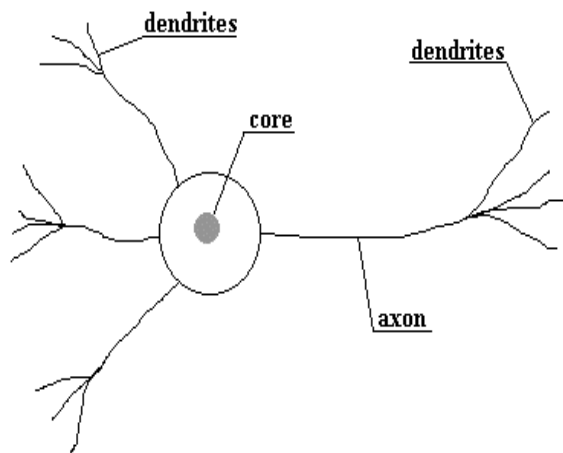
Discretização

Conclusões

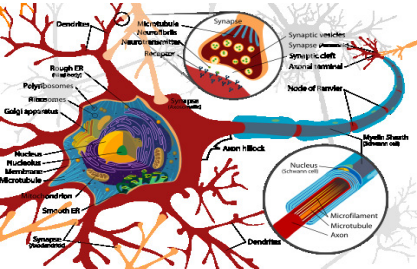
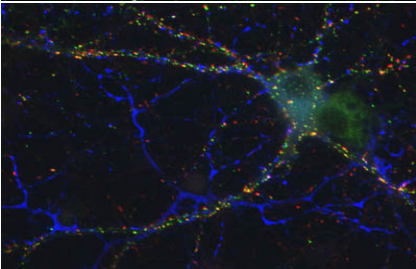
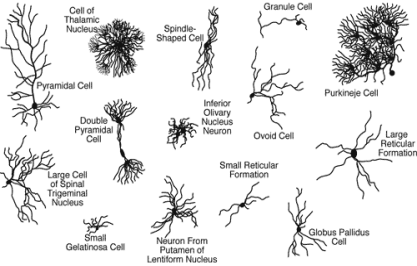
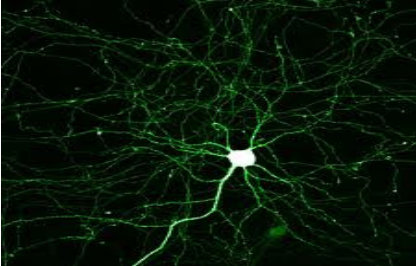


# Um neurônio matemático

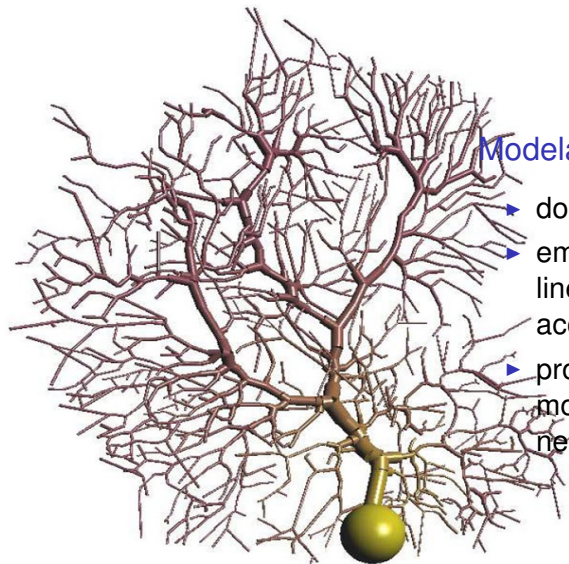
Não parece complicado:



# Neurônios “de verdade”



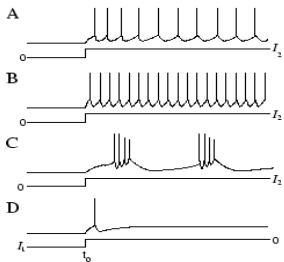
# Neurônios digitalizado:



## Modelagem Matemática:

- ▶ domínio dado por uma árvore
- ▶ em cada galho: sistema não linear de EDOs e EDPs acopladas
- ▶ problema multiescalas: modelagem “fina” de redes de neurônios

# Como os neurônios funcionam

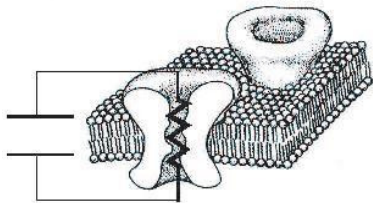


## Sinal neuronal:

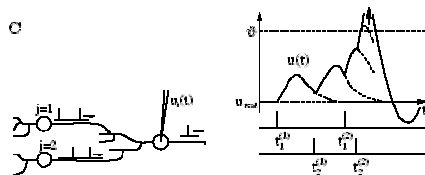
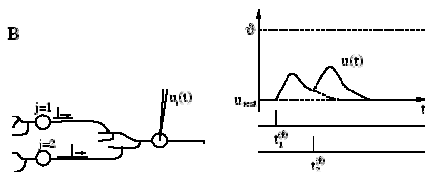
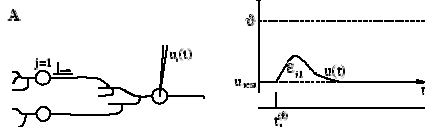
- ▶ informação via “disparos” elétricos
- ▶ gradiente de concentração iônica gera diferença de potencial elétrico (Voltagem)

## Portões iônicos:

- ▶ permitem passagem de íons pela membrana
- ▶ abertos ou fechados dependendo da voltagem



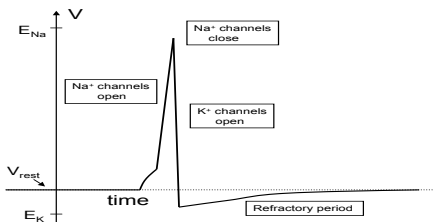
# Comportamento básico



## Sinal neuronal:

- ▶ para estímulos pequenos: comportamento linear
- ▶ acima do “limiar de disparo”: comportamento não-linear
- ▶ fenômeno do tipo “tudo ou nada”
- ▶ a exata forma do pulso não é de interesse, mas sim quando ele se deu

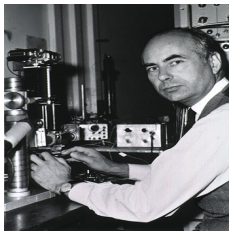
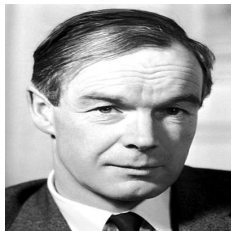
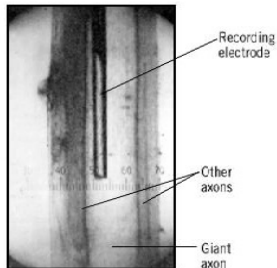
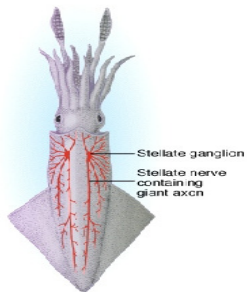
# Dinâmica do disparo



## Disparo:

- ▶ comportamento não-linear envolvendo abrimentos e fechamentos de canais

# Lula e seu axônio gigante



# Modelo de Hodgkin–Huxley

$$c_M \frac{\partial V}{\partial t} = \bar{g}_K n^4 \times (E_K - V) + \bar{g}_{Na} m^3 h \times (E_{Na} - V) + \bar{g}_L \times (E_L - V)$$

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

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

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

Determinados experimentalmente:

$$\alpha_n(V) = 0.001(V + 55) / \{1 - \exp[-(V + 55)/10]\},$$

$$\beta_n(V) = 0.125 \exp[-(V + 65)/80], \dots$$

Constantes:  $c_M$ ,  $\bar{g}_K$ ,  $E_K$ ,  $\bar{g}_{Na}$ ,  $E_{Na}$ ,  $\bar{g}_L$ ,  $E_L$



## Um modelo mais simples: Fitzhugh-Nagumo

$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I$$
$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(V + 0.7 - 0.8w)$$

- ▶ para pequenas estímulos, a voltagem cresce
- ▶ para evitar explosões, subtraímos termo cúbico
- ▶  $w$ : regula a “recuperação” do fluxo iônico

## Um modelo mais simples: Fitzhugh-Nagumo

$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I$$
$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(V + 0.7 - 0.8w)$$

- ▶ para pequenas estímulos, a voltagem cresce
- ▶ para evitar explosões, subtraímos termo cúbico
- ▶  $w$ : regula a “recuperação” do fluxo iônico

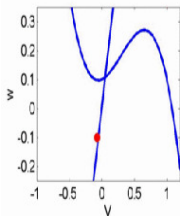
## Um modelo mais simples: Fitzhugh-Nagumo

$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I$$
$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(V + 0.7 - 0.8w)$$

- ▶ para pequenas estímulos, a voltagem cresce
- ▶ para evitar explosões, subtraímos termo cúbico
- ▶  $w$ : regula a “recuperação” do fluxo iônico

# Modelo de Fitzhugh-Nagumo

$$\frac{dv}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I$$
$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(V + 0.7 - 0.8w)$$



## Espaço de fase:

- ▶ bidimensional: espaço de fase mais fácil de analisar
- ▶ teoria matemática mais robusta
- ▶ análise qualitativa de sistemas dinâmicos: estabilidades, bifurcações
- ▶ concentra grande parte da neurociência matemática

# Equação do cabo

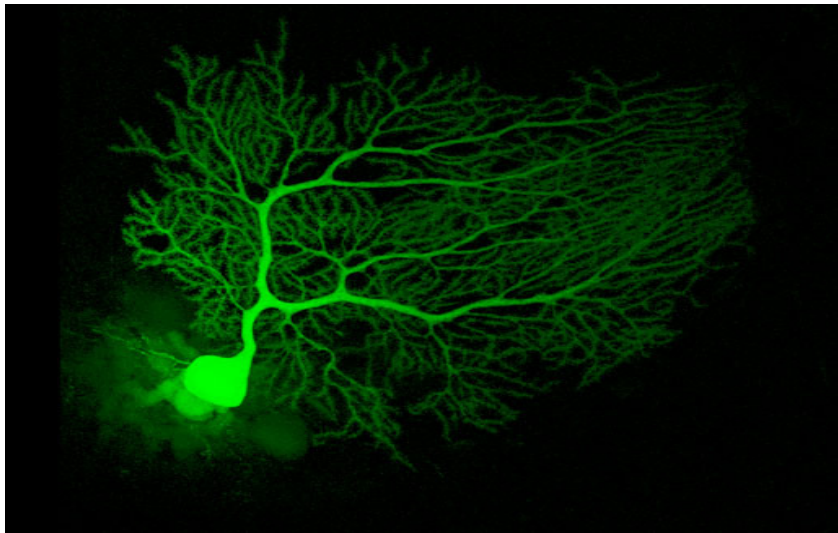
Os modelos anteriores não levam em conta a parte espacial do neurônio. Modelo “completo” dado pela equação do cabo:

$$c_M \frac{\partial V}{\partial t} = \epsilon \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \sum_{i \in \text{íons}} g_i(V)(V - E_i)$$

Notação:

- ▶  $c_M, \epsilon, E_i$ : constantes
- ▶  $g_i$ : condutância em relação ao íon  $i$ , depende não linearmente de  $V$
- ▶ no modelo Hodgkin–Huxley,  $g_i$  depende de  $V$  via EDOs

# Domínio espacial

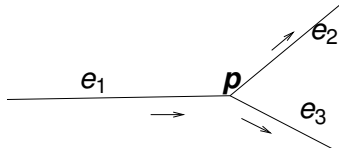


## Na árvore neuronal:

- ▶ HH nas arestas
- ▶ condições de transmissão nas bifurcações
  - ▶ continuidade da voltagem
  - ▶ conservação de corrente

## Nas bifurcações:

$$V|_{e_1}(\mathbf{p}) = V|_{e_2}(\mathbf{p}) = V|_{e_3}(\mathbf{p}),$$
$$\frac{\partial V}{\partial n}\Big|_{e_1}(\mathbf{p}) + \frac{\partial V}{\partial n}\Big|_{e_2}(\mathbf{p}) + \frac{\partial V}{\partial n}\Big|_{e_3}(\mathbf{p}) = 0$$



# Esquema Numérico

## Discretização no tempo

1. em cada passo de tempo
  - 1.1 “resolver” as EDOs
  - 1.2 na árvore: obter uma EDP linear e estacionária
  - 1.3 “resolver” as EDPs usando decomposição de domínio

## Discretização Espacial

1. “separar” o domínio nas bifurcações
2. “resolver” as equações diferenciais 1D em paralelo
3. “resolver” um sistema algébrico ( $\sim \#$  bifurcações)



# Discretização temporal do modelo de Hodgkin–Huxley

Conhecendo os dados em  $t_j$ , achar condutâncias em  $t_{j+1}$ :

$$\frac{n_{j+1} - n_j}{\delta t} = \alpha_n(V_j)(1 - n_{j+1}) - \beta_n(V_j)n_{j+1}$$

$$\frac{m_{j+1} - m_j}{\delta t} = \alpha_m(V_j)(1 - m_{j+1}) - \beta_m(V_j)m_{j+1}$$

$$\frac{h_{j+1} - h_j}{\delta t} = \alpha_h(V_j)(1 - h_{j+1}) - \beta_h(V_j)h_{j+1}$$

## Observação

- ▶ *paralelismo: atualizações são independentes*

# Discretização espacial do modelo de Hodgkin–Huxley

Achar  $V_{j+1}$ :

$$c_M \frac{V_{j+1} - V_j}{\delta t} = \epsilon \frac{\partial^2 V_{j+1}}{\partial x^2} - \bar{g}_K n_{j+1}^4 (V_{j+1} - E_K) - \bar{g}_{Na} m_{j+1}^3 h (V_{j+1} - E_{Na}) - \bar{g}_L (V_{j+1} - E_L)$$

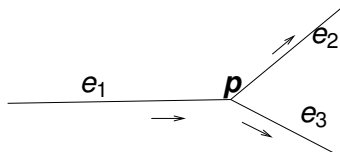
Reescrevendo:

$$-\epsilon \delta t \frac{\partial^2 V_{j+1}}{\partial x^2} + \sigma V_{j+1} = I$$

onde

$$\sigma = c_M + \bar{g}_K \delta t n_{j+1}^4 + \bar{g}_{Na} \delta t m_{j+1}^3 h + \bar{g}_L \delta t,$$
$$I = \bar{g}_K \delta t n_{j+1}^4 E_K + \bar{g}_{Na} \delta t m_{j+1}^3 h E_{Na} + \bar{g}_L \delta t E_L + c_M V_j$$

# Decomposição de domínio para discretização espacial



- ▶ Em paralelo
  - ▶  $\tilde{V}_i$  resolve EDP em  $e_i$  com  $\tilde{V}_i(\mathbf{p}) = 1$  e lado direito zero
  - ▶  $\hat{V}_i$  resolve EDP em  $e_i$  com cond. cont. Dirichlet zero, e lado direito não-nulo
  - ▶ seja  $\lambda = V(\mathbf{p})$
  - ▶ então  $V|_{e_i} = \lambda \tilde{V}_i + \hat{V}_i$
- ▶ Sequencial
  - ▶ compute  $\lambda$  usando compatibilidade nas bifurcações

# Observações sobre o problema 1D

A EDP

$$-\epsilon \delta t \frac{\partial^2 V_{j+1}}{\partial x^2} + \sigma V_{j+1} = I$$

é peculiar:

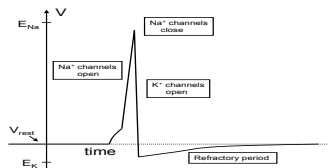
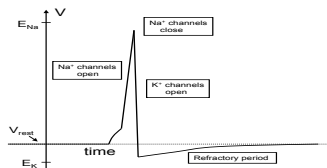
- ▶ método simples gera matriz tridiagonal
- ▶ cuidado: é singularmente perturbado
- ▶ mas é 1D, não pode ser tão ruim
- ▶ MsFEM é nodalmente exato
- ▶ mas  $\sigma$  é conhecido apenas num número finito de pontos

# Aplicações

**Objetivo:** desenvolver software eficiente que simule comportamento neuronal (A. Gomes (LNCC), C. Bajaj (U.T. Austin), D. Abrunhosa (LNCC))

## Passos:

- ▶ incorporar dados de reconstrução realista de neurônios de microscopia eletrônica
- ▶ contruir software flexível para permitir modelagem multifísica
- ▶ simulações baseadas em métodos modernos



# Aplicações

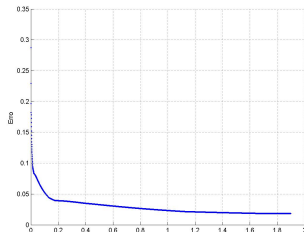
**Objetivo:** problema inverso: determinar condutâncias via experimentos (A. Leitão (UFSC), J. Mandujano Valle (LNCC))

O problema:

- ▶ considere  $V = F(g)$  onde

$$c_M \frac{\partial V}{\partial t} = \epsilon \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - g(x)(V - E)$$

- ▶ ache  $g = F^{-1}(V)$
- ▶ Landweber não-linear:  $g_{k+1} = g_k + F'(g_k) * [F(g_k) - V]$



# Conteúdo

Motivação

Modelagem do neurônio

Conclusões

# Conclusões

- ▶ Neurociência é uma ativa área de pesquisa, com interessantes aspectos matemáticos e computacionais
- ▶ decomposição de domínios se adapta bem em modelos de EDPs em neurônios. A ideia é decompor o neurônio em arestas, e resolver problemas 1D em paralelo
- ▶ Desafio: múltiplas escalas temporais e espaciais
- ▶ Futuro: aumentar o tamanho das redes de neurônios e incluir aspectos da fisiologia
- ▶ Avanços devido a melhores computadores e **melhor modelagem matemática**



# Bibliografia I



[www.whymath.org](http://www.whymath.org)

**FIM**

Obrigado!