Modelagem matemática e computacional de neurônios

Alexandre Madureira
www.lncc.br/∼alm

Laboratório Nacional de Computação Científica – LNCC
Petrópolis - RJ

Jornada em Neuropsiquiatria Computacional — LNCC
02 e 03 de fevereiro de 2012

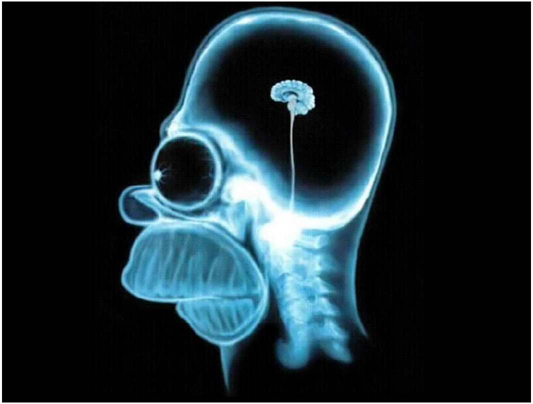
Colaboradores

- Honório Fernando
- Daniele Madureira
- Pedro Pinheiro
- Frédéric Valentin

Conteúdo

Conteúdo

O cérebro humano



Homer Simpson

Neurociência Matemática:

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

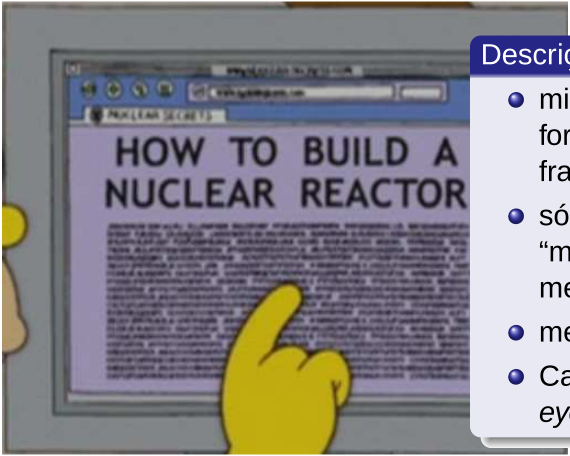
Complexidade

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

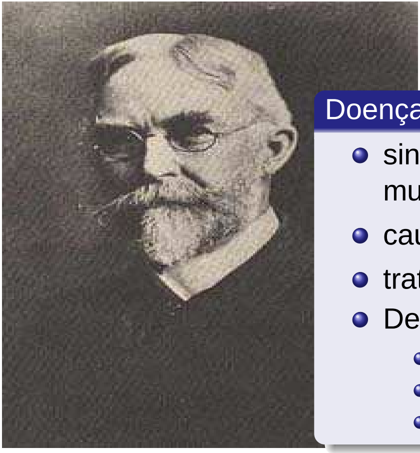
Exemplo de multiescala: leitura



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”
- Caso de alexia: *The mind’s eye (O. Sacks, 2010)*

Outro exemplo de multiescala: Doença de Huntington



George Huntington

Doença neurodegenerativa

- sintomas: declínio de coordenação muscular, comportamental, cognitivo, etc
- causa: disfunção genética
- tratamento: minimizar sintomas
- Desafio: conexão entre as escalas
  - microescala: causa
  - mezoescala: efeitos nos neurônios
  - macroescala: comportamento

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

Modelagem Multiescala

Limitação

Mesmo que se conheça *todos* os detalhes de um problema multiescala, sua solução tem custo computacional inviável.

Filosofia

Incorporar informações da microescala sem acoplar todos os detalhes.

Modelagens computacionais

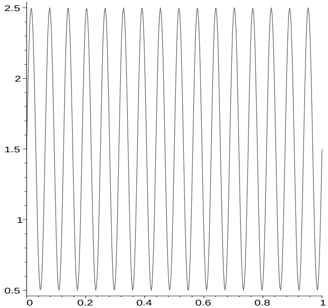
- clássica refinada: acoplamento de muitas informações, custo computacional alto, aproximação boa
- clássica grosseira: acoplamento de poucas informações, custo computacional baixo, aproximação ruim
- multiescala: muitas informações em paralelo, custo computacional baixo, aproximação boa

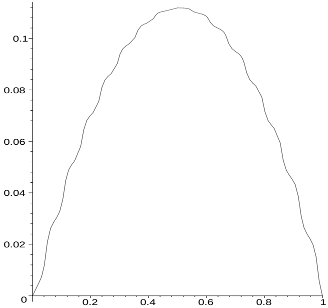
Dados oscilatórios

Considere:

$$-\frac{d}{dx}\left(a(x/\epsilon)\frac{du}{dx}(x)\right) = 1 \quad \text{em } (0,1), \qquad u(0) = u(1) = 0,$$

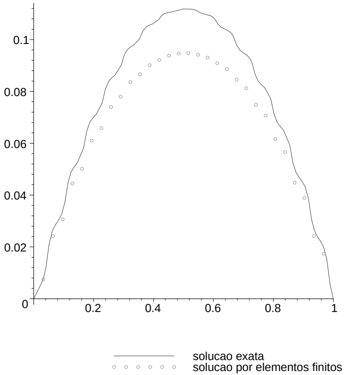
Gráficos de $a(\cdot/\epsilon)$ e u_ϵ, com ($\epsilon = 1/16$):





Dados oscilatórios

Solução numérica usando “pouca informação”:



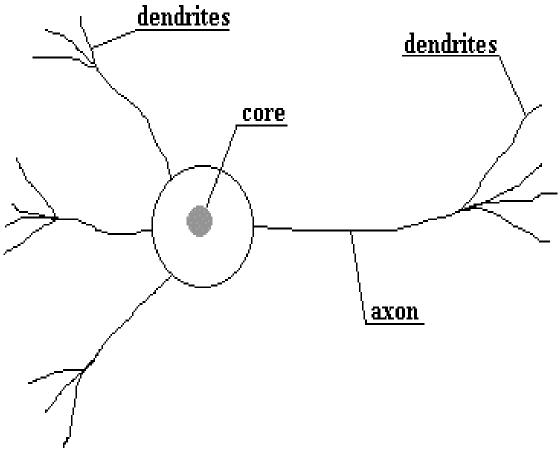
Algumas Lições

- Problemas multiescalas são de difícil resolução. A modelagem multiescala busca aproximar o comportamento “macroscópico” da solução a custos razoáveis.
- Não se pode usar uma aproximação numérica qualquer. Métodos tradicionais com malhas grosseiras não funcionam.

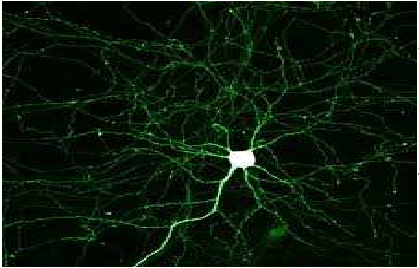
Conteúdo

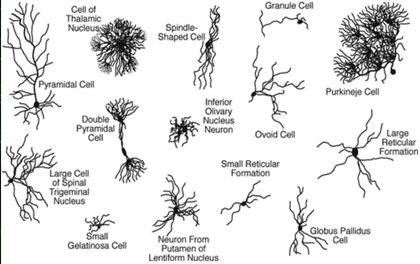
Um neurônio matemático

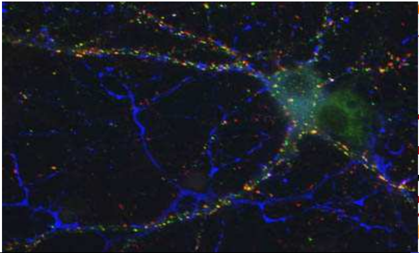
Não parece complicado:

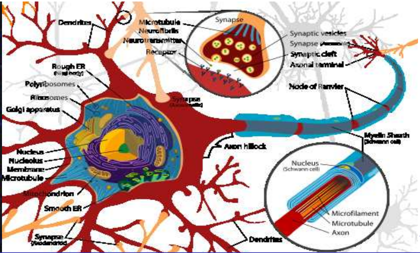


Neurônios “de verdade”

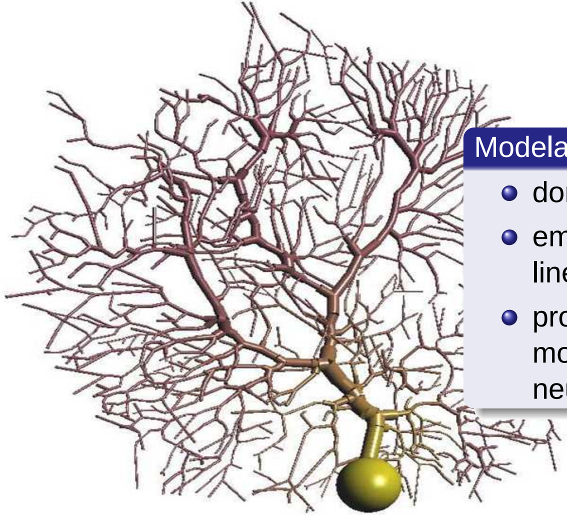








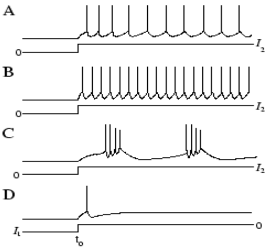
Neurônios digitalizado:



Modelagem Matemática:

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

Como os neurônios funcionam

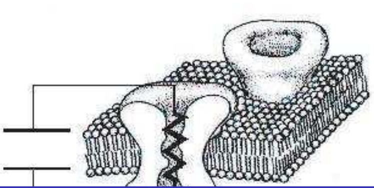


Sinal neuronal:

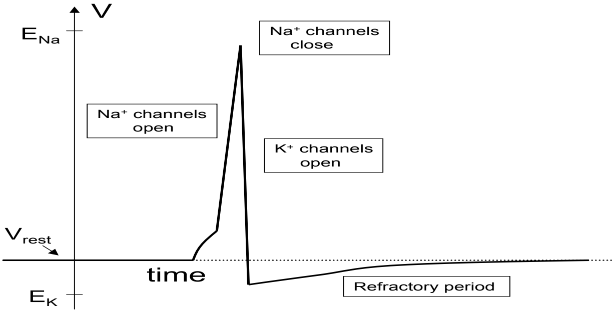
- informação via "disparos" elétricos
- gradiente de concentração iônica gera diferença de potencial elétrico (Voltagem)

Portões iônicos:

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



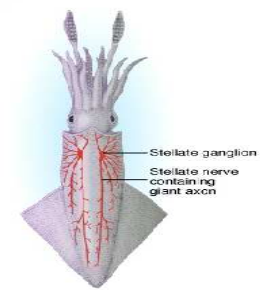
Dinâmica do disparo

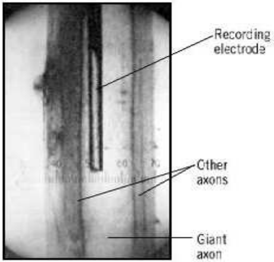


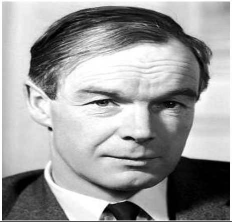
Disparo:

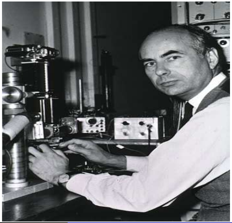
- comportamento não-linear controlando aberturas e fechamentos de canais

Lula e seu axônio gigante









Modelo de Hodgkin Huxley

$$c_M \frac{\partial V}{\partial t} = \epsilon \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_L (V - E_L)$$

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

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

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

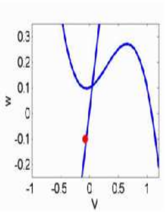
Determinados experimentalmente:

$$\alpha_n(V) = 0.001(V+55)/\{1 - \exp[-(V+55)/10]\},$$
$$\beta_n(V) = 0.125 \exp[-(V+65)/80], \ldots$$

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

Um modelo mais simples: Fitzhugh-Nagumo

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



Espaço de fase:

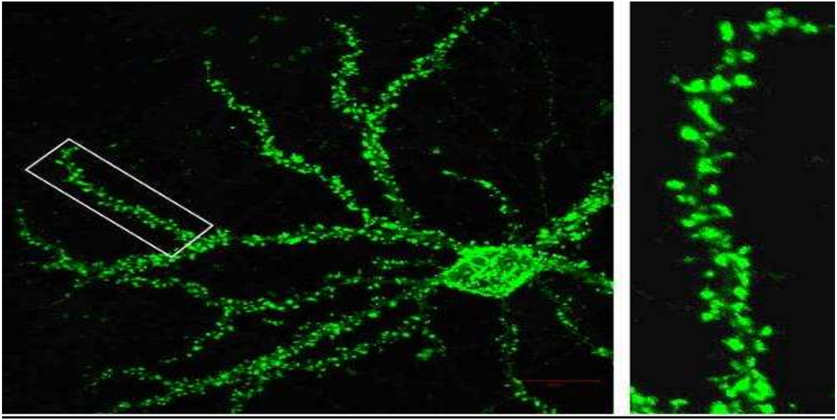
- bidimensional: espaço de fase mais fácil de analisar
- teoria matemática mais robusta
- análise qualitativa de sistemas dinâmicos: estabilidades, bifurcações
- concentra grande parte da neurociência matemática

Conteúdo

Aspectos de nosso trabalho

- resolver problemas de interesse neurocientífico que incorporem efeitos espaciais
- uso de métodos numéricos sofisticados
- diálogo com a comunidade de neurociência

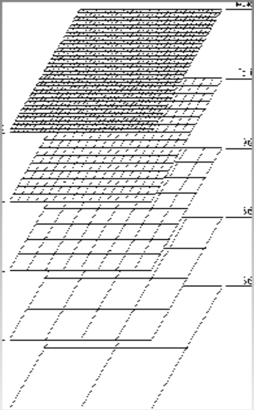
Problema multiescala: dendritos com sinapses



http://www.bristol.ac.uk/anatomy/research/staff/hanley.html

Por que este problema é interessante?

- Problemas numéricos: métodos tradicionais não são robustos
- Custo computacional: considere uma árvore dendritica com enorme número de detalhes fisiológicos
- Formulação e análise de métodos inovadores em domínios “estranhos”
- Método multiescalas: busca soluções “locais” (em paralelo) antes de resolver o problema completo



Multinível

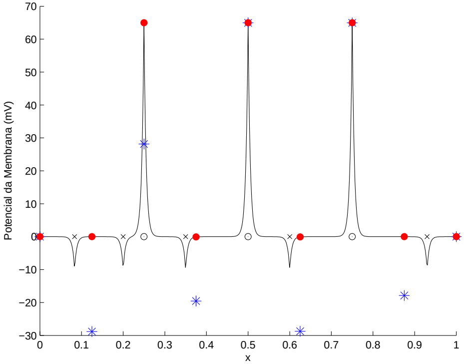
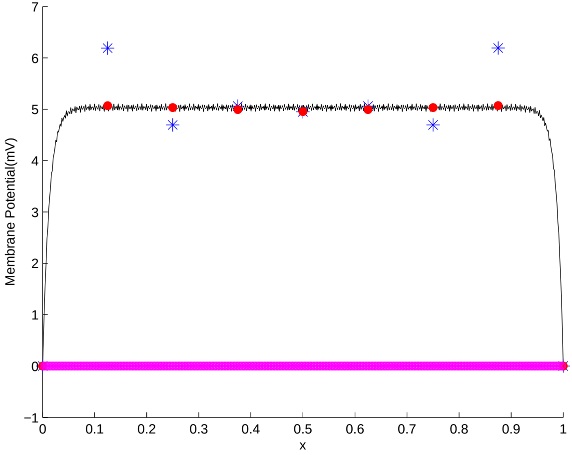


Figure: Exact, MsFEM, classical FEM solutions for $\epsilon = 2.5 \times 10^{-5}$

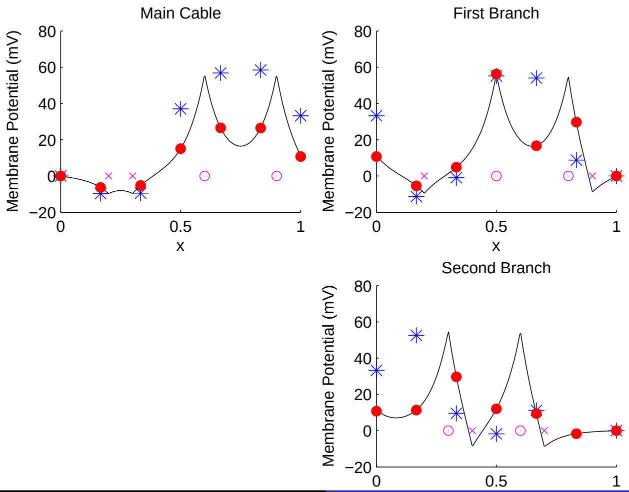
Comentários:

- Métodos clássicos fornecem resultado errado
- Método multiescalas é nodalmente exato
- Necessários muitos pontos para se obter soluções razoáveis com método clássico

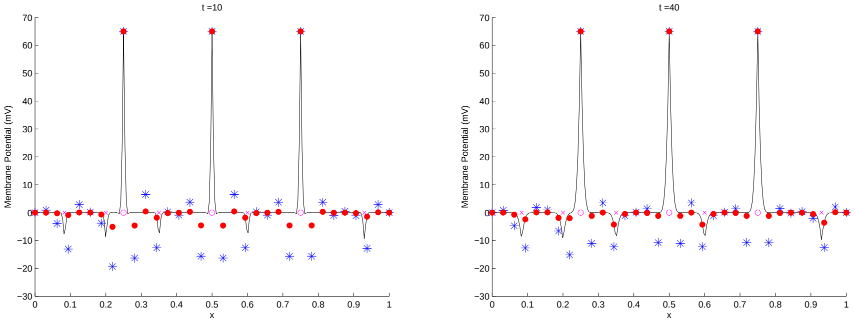
Exemplo com grande quantidade de sinapses



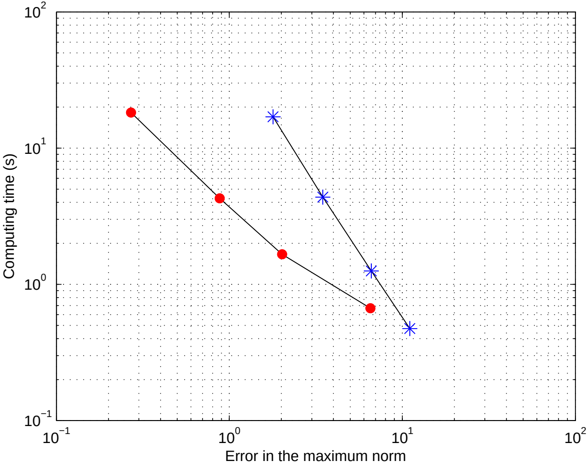
Exemplo estacionário: domínio em Y



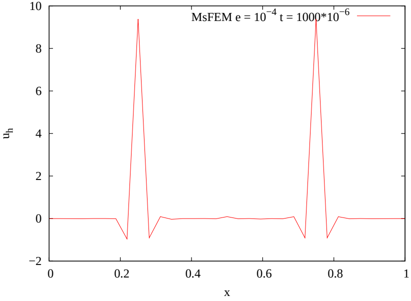
Exemplo transiente

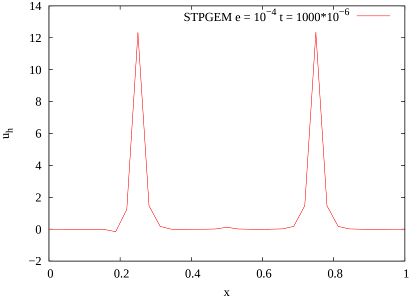


Exemplo transiente: custo computacional



Curando oscilações





Para onde vamos:

- incorporar a ação de neurotransmissores
- incorporar a ação das espinhas dendríticas
- geometria dendrítica
- acoplamento de neurônios
- Computação de alto desempenho (GPUs)

Conteúdo

Desejos e realidade:

Desejos:

- modelar transmissão de voltagem via axônio mielinizado
- acoplamento “ephaptic” em axônio mielinizado
- modelo considerando parâmetros fisiológicos
- simulação de desordens fisiológicas
- acoplamento com glia?

Realidade (literatura neurocomputacional):

- modelagem da mielina não detalhada
- acoplamento “ephaptic” em axônio não mielinizado (OK) e mielinizados (para situações especiais)

Conteúdo

Conclusões Finais

- Desafio: múltiplas escalas temporais e espaciais
- Futuro: incluir aspectos da fisiologia e simular redes de neurônios
- Avanços devido a melhores computadores e melhor modelagem matemática
- Métodos tradicionais não são suficientes. Técnicas numéricas modernas acopladas com boa matemática, e com conhecimentos multidisciplinares, são necessárias

Conclusões Finais

- Desafio: múltiplas escalas temporais e espaciais
- Futuro: incluir aspectos da fisiologia e simular redes de neurônios
- Avanços devido a melhores computadores e melhor modelagem matemática
- Métodos tradicionais não são suficientes. Técnicas numéricas modernas acopladas com boa matemática, e com conhecimentos multidisciplinares, são necessárias

Conclusões Finais

- Desafio: múltiplas escalas temporais e espaciais
- Futuro: incluir aspectos da fisiologia e simular redes de neurônios
- Avanços devido a melhores computadores e melhor modelagem matemática
- Métodos tradicionais não são suficientes. Técnicas numéricas modernas acopladas com boa matemática, e com conhecimentos multidisciplinares, são necessárias

Conclusões Finais

- Desafio: múltiplas escalas temporais e espaciais
- Futuro: incluir aspectos da fisiologia e simular redes de neurônios
- Avanços devido a melhores computadores e melhor modelagem matemática
- Métodos tradicionais não são suficientes. Técnicas numéricas modernas acopladas com boa matemática, e com conhecimentos multidisciplinares, são necessárias

Obrigado!