

Computersimulationen & 3R-Tierschutz

Prof. Dr. Peter Jedlička

3R-Zentrum
Fachbereich Medizin
Justus-Liebig-Universität Gießen

Peter.Jedlicka@informatik.med.uni-giessen.de

Warum brauchen wir Computermodelle?

Biologische Organismen sind **komplexe selbstorganisierende** Systeme mit **nichtlinearer** Dynamik →

Qualitatives und/oder intuitives Denken ist überfordert

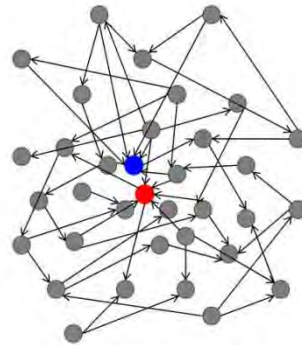
Computersimulation = systematische Untersuchung von möglichen Konsequenzen verschiedener **isolierter** oder **kombinierter** Änderungen

= **Gedankenexperiment**

- Testbare Vorhersagen
- Schlüsselmechanismen (notwendig, hinreichend)
- Allgemeine Prinzipien

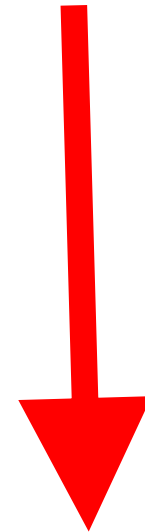
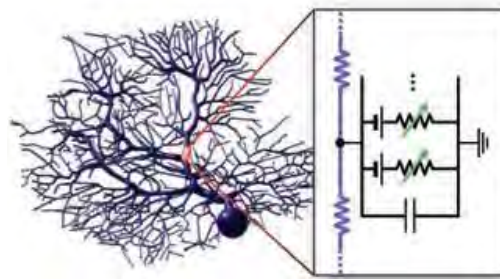
In der Biologie/Medizin gibt es Computermodelle mit verschiedenen Levels von Komplexität und Detail

Gewebe-, Organebene

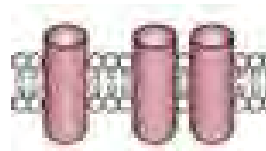


Große
Skala

Zelluläre Ebene



Subzelluläre Ebene

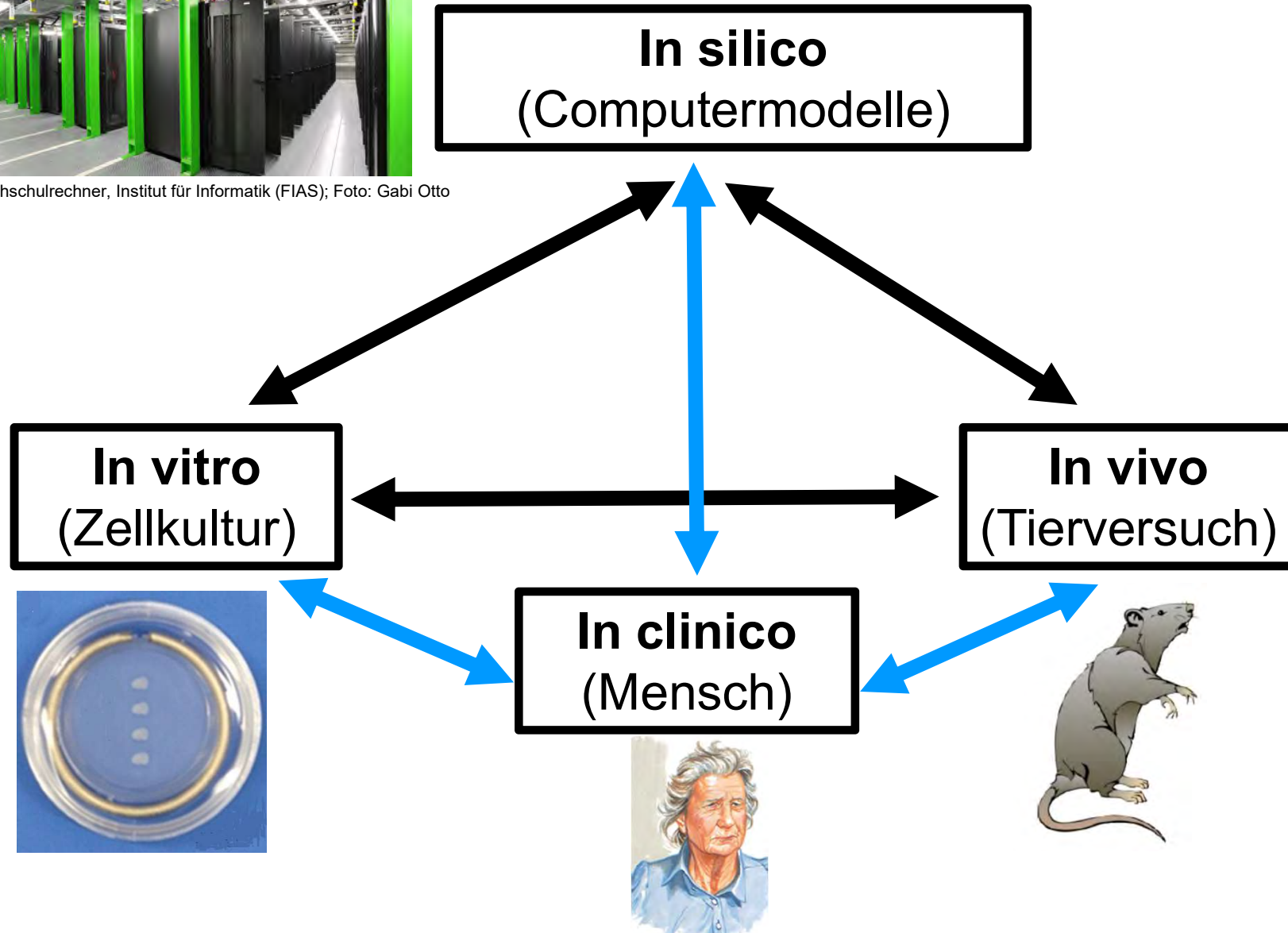


Kleine
Skala

Computermodelle helfen, wissenschaftliche Hypothesen in silico zu testen

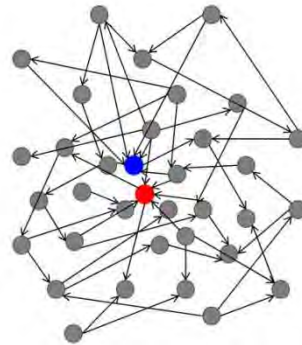


Hochschulrechner, Institut für Informatik (FIAS); Foto: Gabi Otto



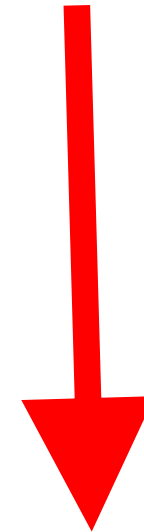
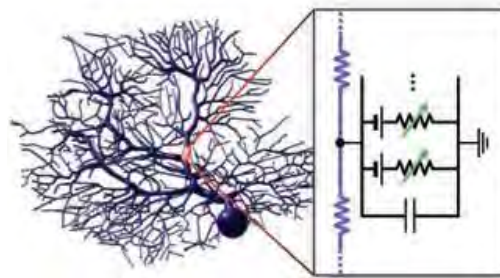
Computermodelle mit verschiedenen Levels von Komplexität und Detail

Gewebe-, Organebene

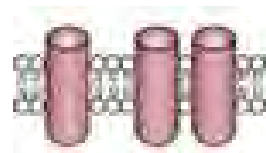


Große
Skala

Zelluläre Ebene



Subzelluläre Ebene



Kleine
Skala

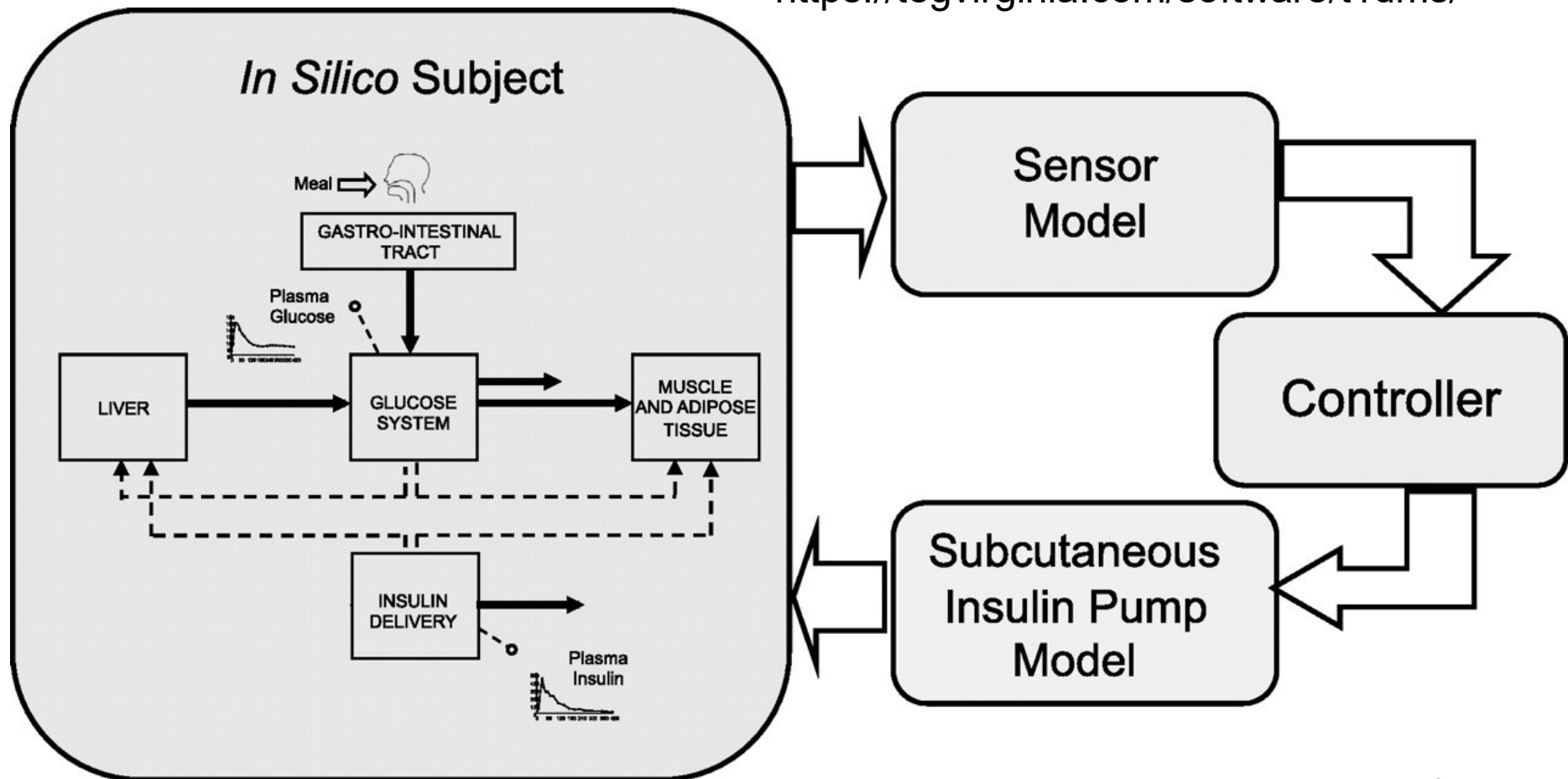
In silico Simulationen der Insulinsekretion im Pankreas

Künstliche Bauchspeicheldrüse (Diabetes-Modell):

Closed-Loop Blutzuckerkontrolle

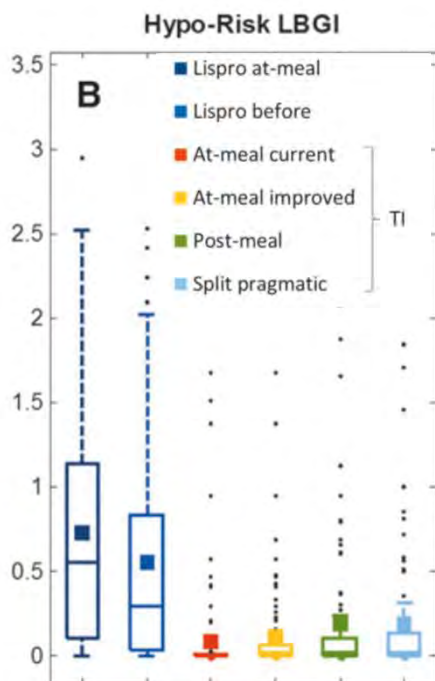
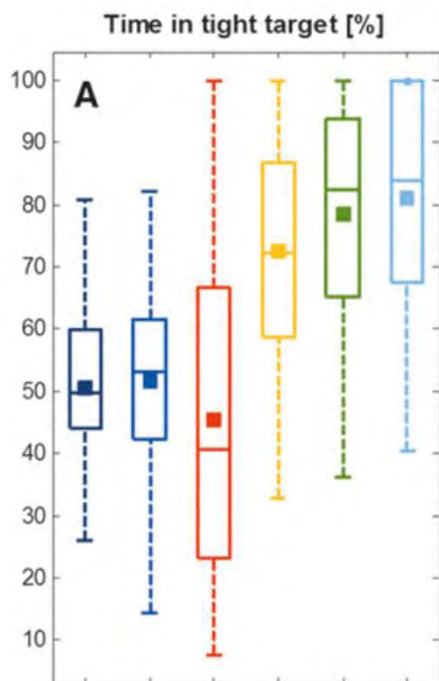
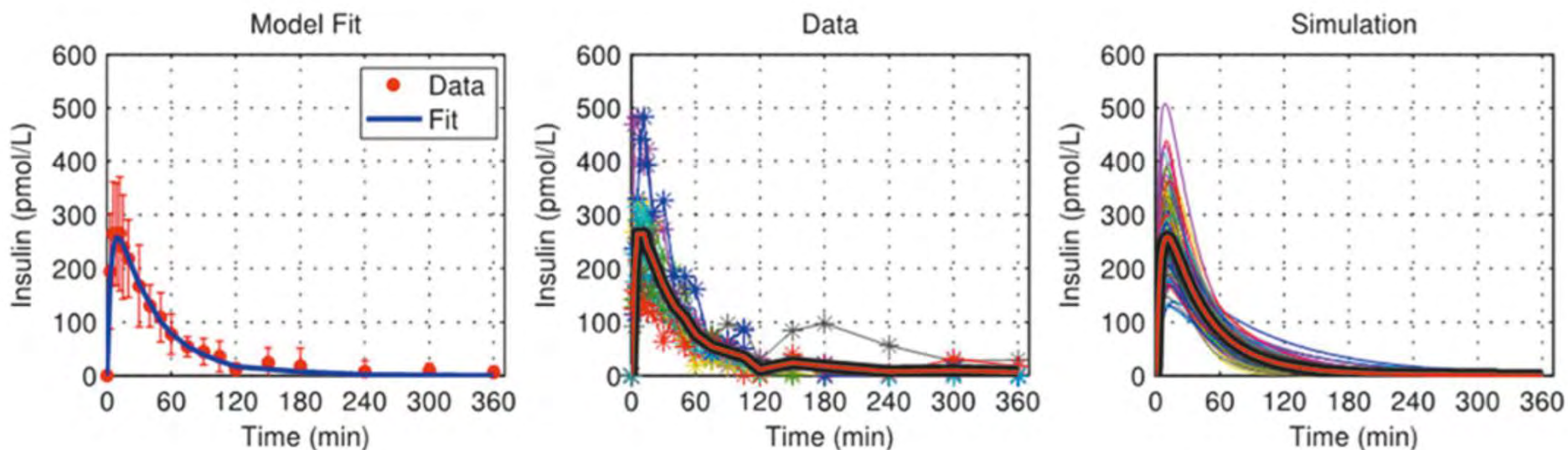
UVA/Padova T1D Simulator (Prof. Cobelli)

<https://tegvirginia.com/software/t1dms/>



Aus Dalla Man et al. Journal of Diabetes Science and Technology 2014

In silico Simulationen der Insulinsekretion im Pankreas



UVA/Padova T1D Simulator

<https://tegvirginia.com/software/t1dms/>

AG Prof. Cobelli

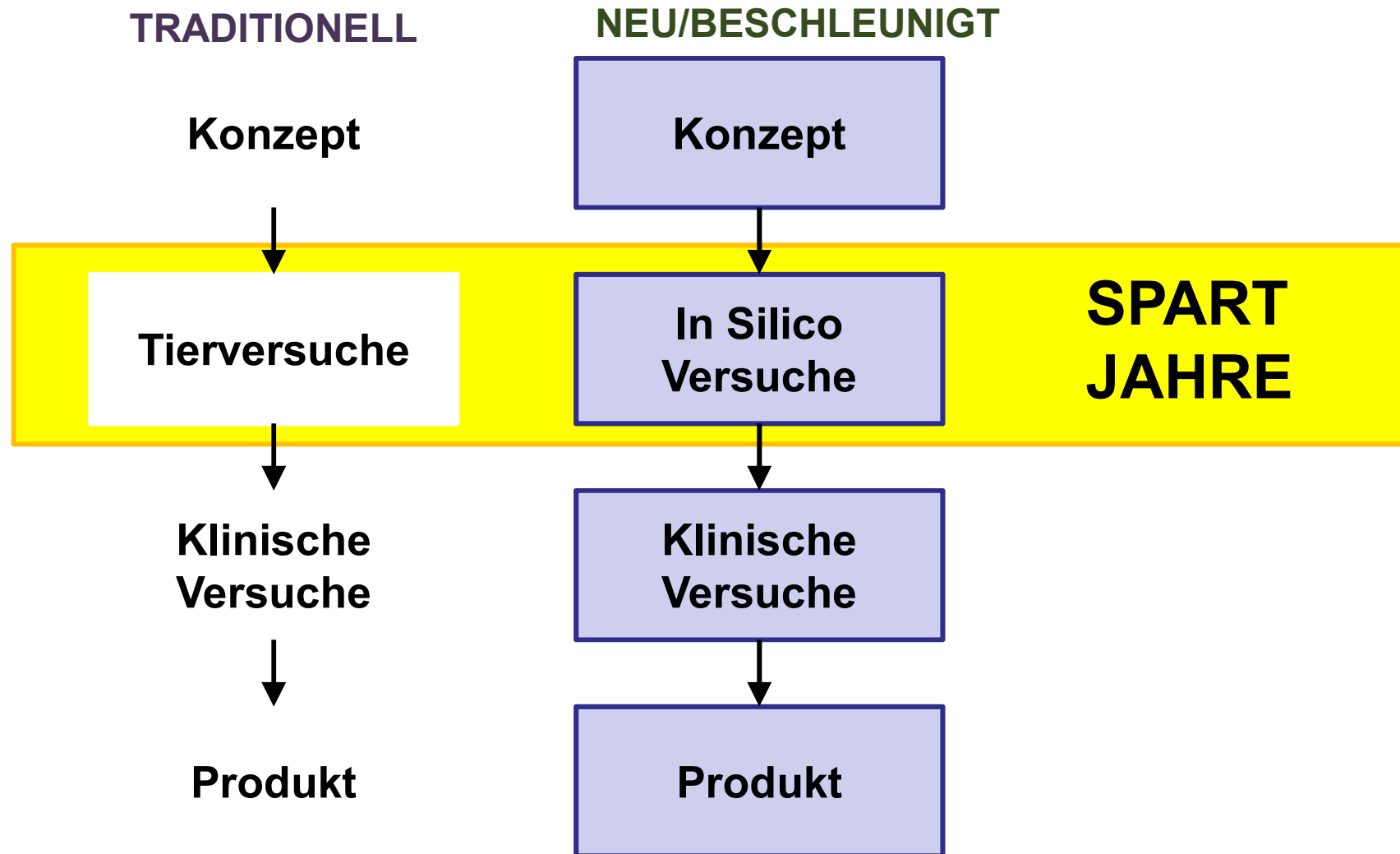
Reproduziert nicht nur die **durchschnittliche Antwort**, sondern auch die **intersubjektive Variabilität** der Reaktionen auf Insulingabe

Aus Visentin et al.

Diabetes Technology & Therapeutics 2016

In silico Simulationen der Insulinsekretion im Pankreas

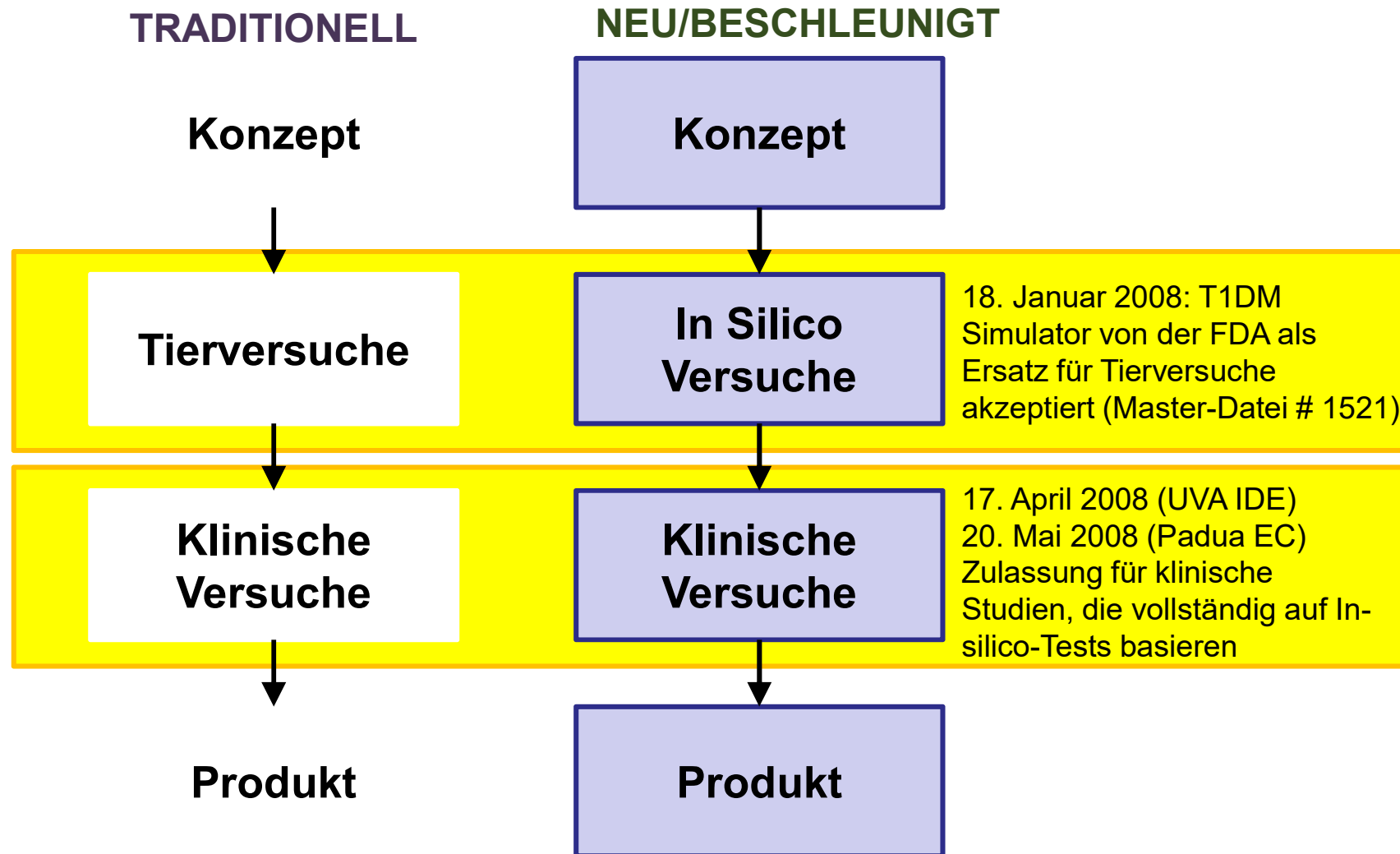
Entwicklung von Medikamenten und Geräten:



Modifiziert nach Michela Riz (Sanofi/Hoechst)

In silico Simulationen der Insulinsekretion im Pankreas

Entwicklung von Medikamenten und Geräten:

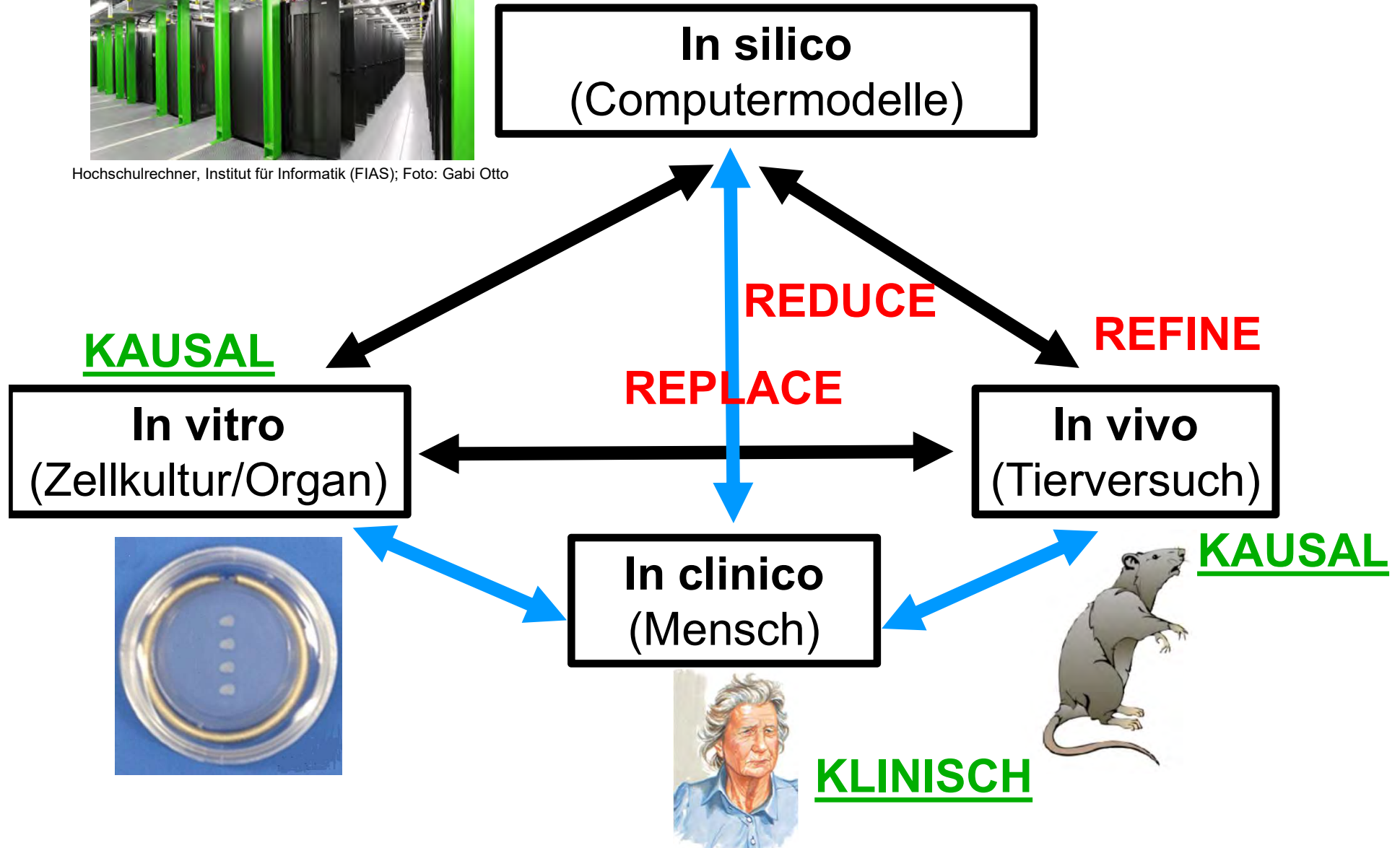


Modifiziert nach Michela Riz (Sanofi/Hoechst)

Computermodelle unterstützen die Entwicklung von 3R-Strategien

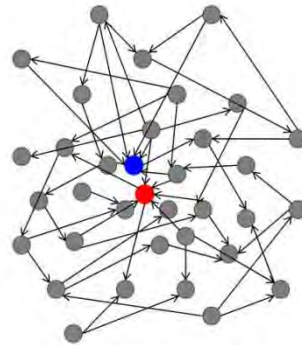


Hochschulrechner, Institut für Informatik (FIAS); Foto: Gabi Otto

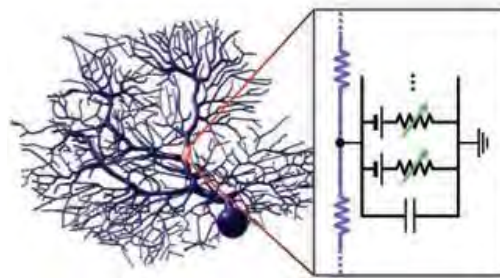


Computermodelle mit verschiedenen Levels von Komplexität und Detail

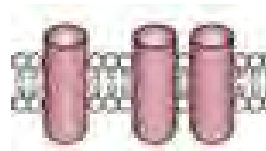
Gewebe-, Organebene



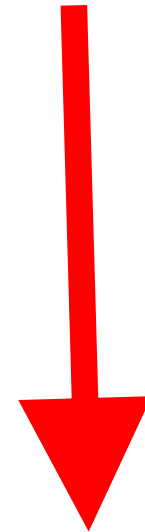
Zelluläre Ebene



Subzelluläre Ebene



**Große
Skala**



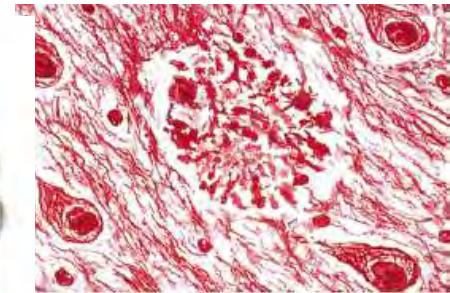
**Kleine
Skala**

Computermodelle der Veränderungen des Gehirns nach einer Schädigung

Lokal: Oxidativer Stress, Entzündung, Gliose, Verlust von Neuronen



Trauma



Neurodegeneration

Schlaganfall



Computermodele der Veränderungen des Gehirns nach einer Schädigung

Im nachgeschalteten Zielgebiet:

Deafferenzierung von Zielneuronen

→ plastische **Reorganisation**:

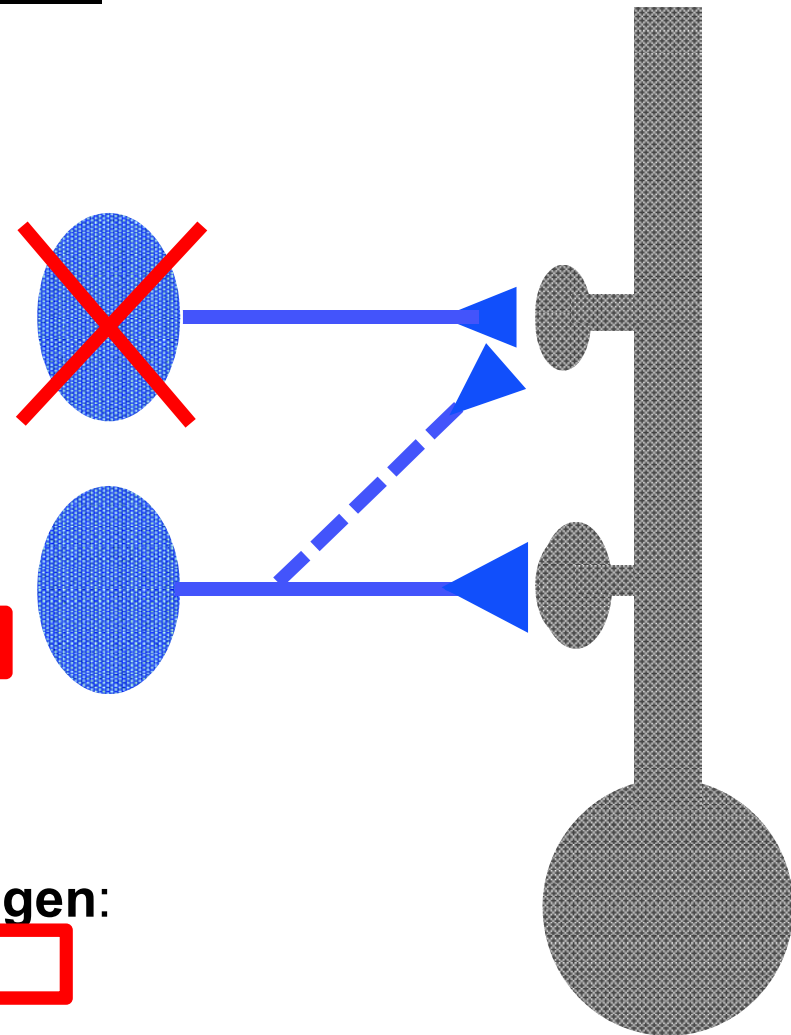
1. Netzwerkveränderungen:

Axonsprossung

2. Zelluläre/subzelluläre Veränderungen:

Dendriten

Synapsen



Computermodele der Veränderungen des Gehirns nach einer Schädigung

Im nachgeschalteten Zielgebiet:

Deafferenzierung von Zielneuronen

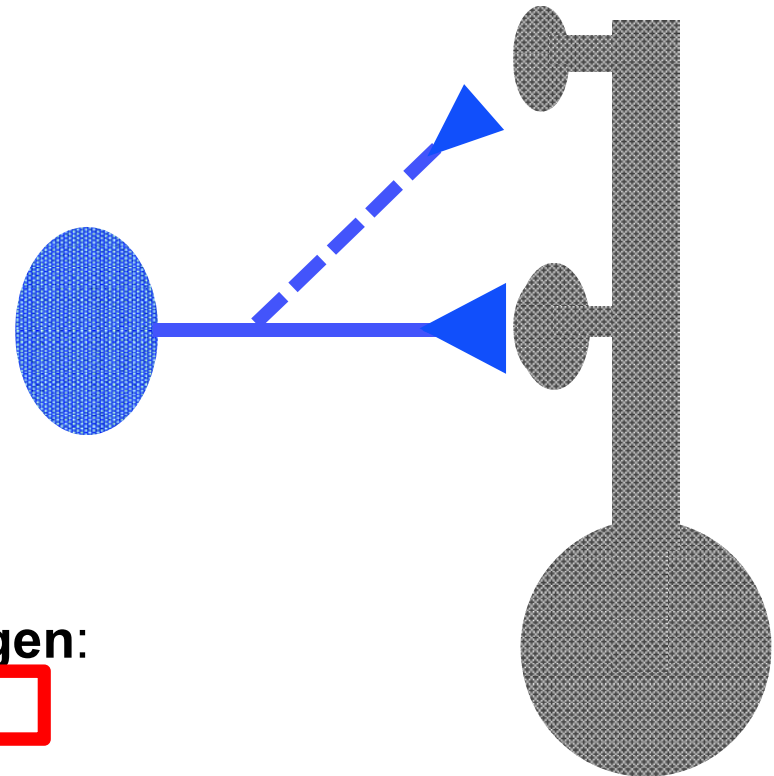
→ plastische **Reorganisation**:

1. Netzwerkveränderungen:
Axonsprossung

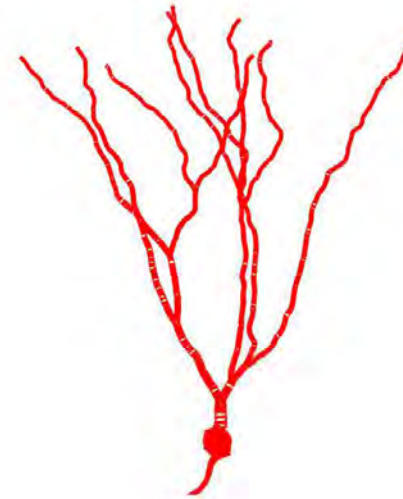
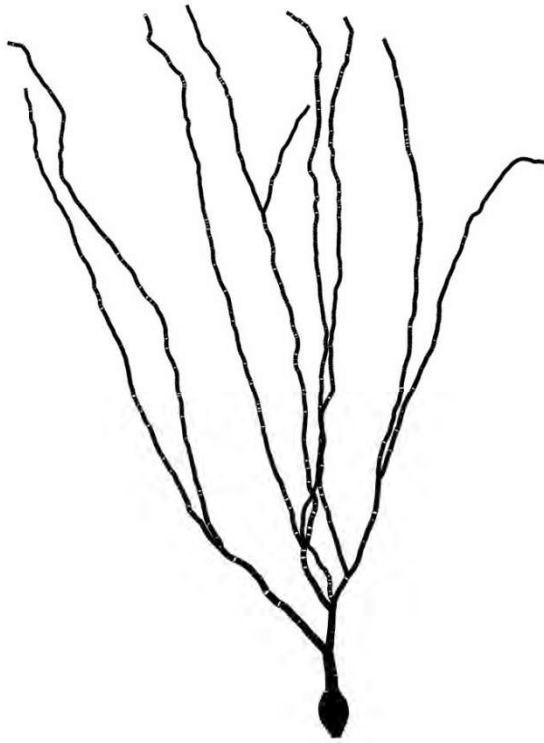
2. Zelluläre/subzelluläre Veränderungen:

Dendriten

Synapsen

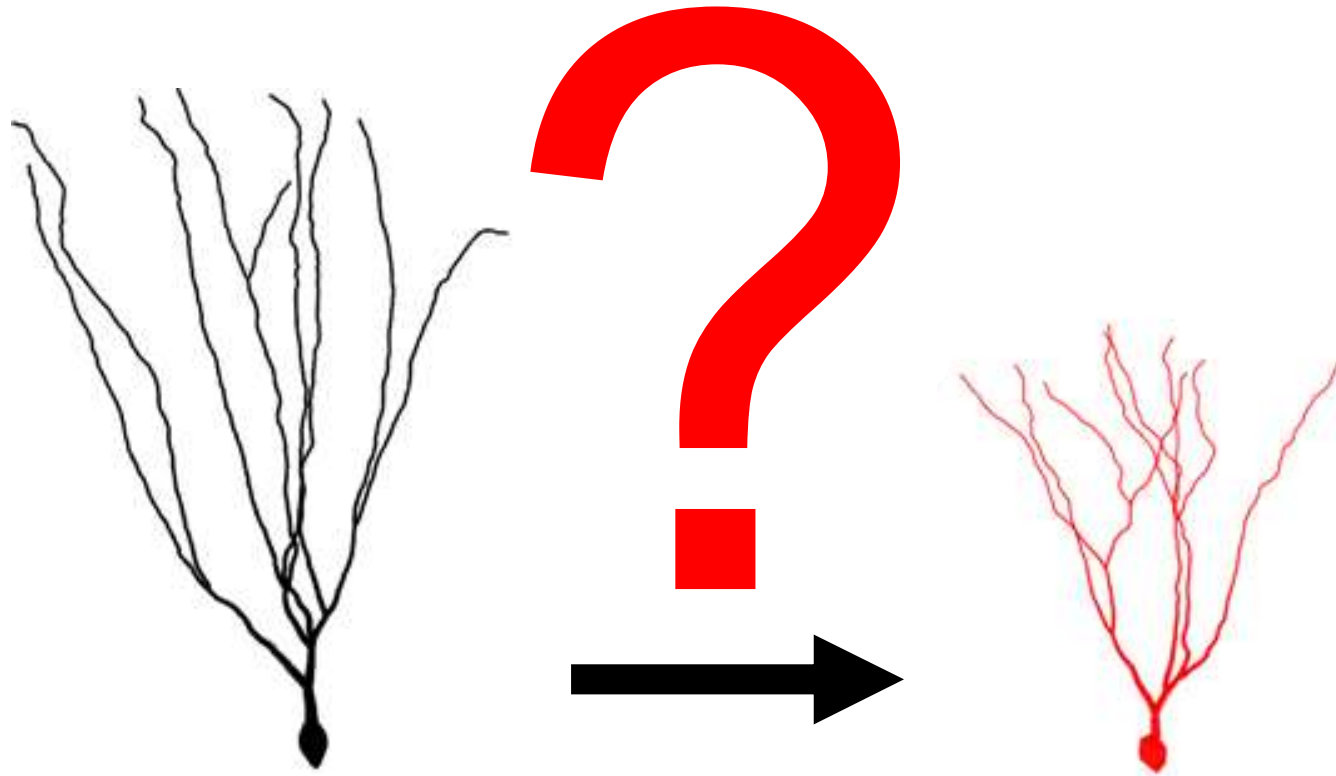


Schädigung der Eingänge (Denervierung) führt zur dendritischen Retraktion/Atrophie



Daten aus: Vuksic, Del Turco, Vlachos et al. Exp Neurol 2011

Schädigung der Eingänge führt zur dendritischen Atrophie



Gut oder schlecht?

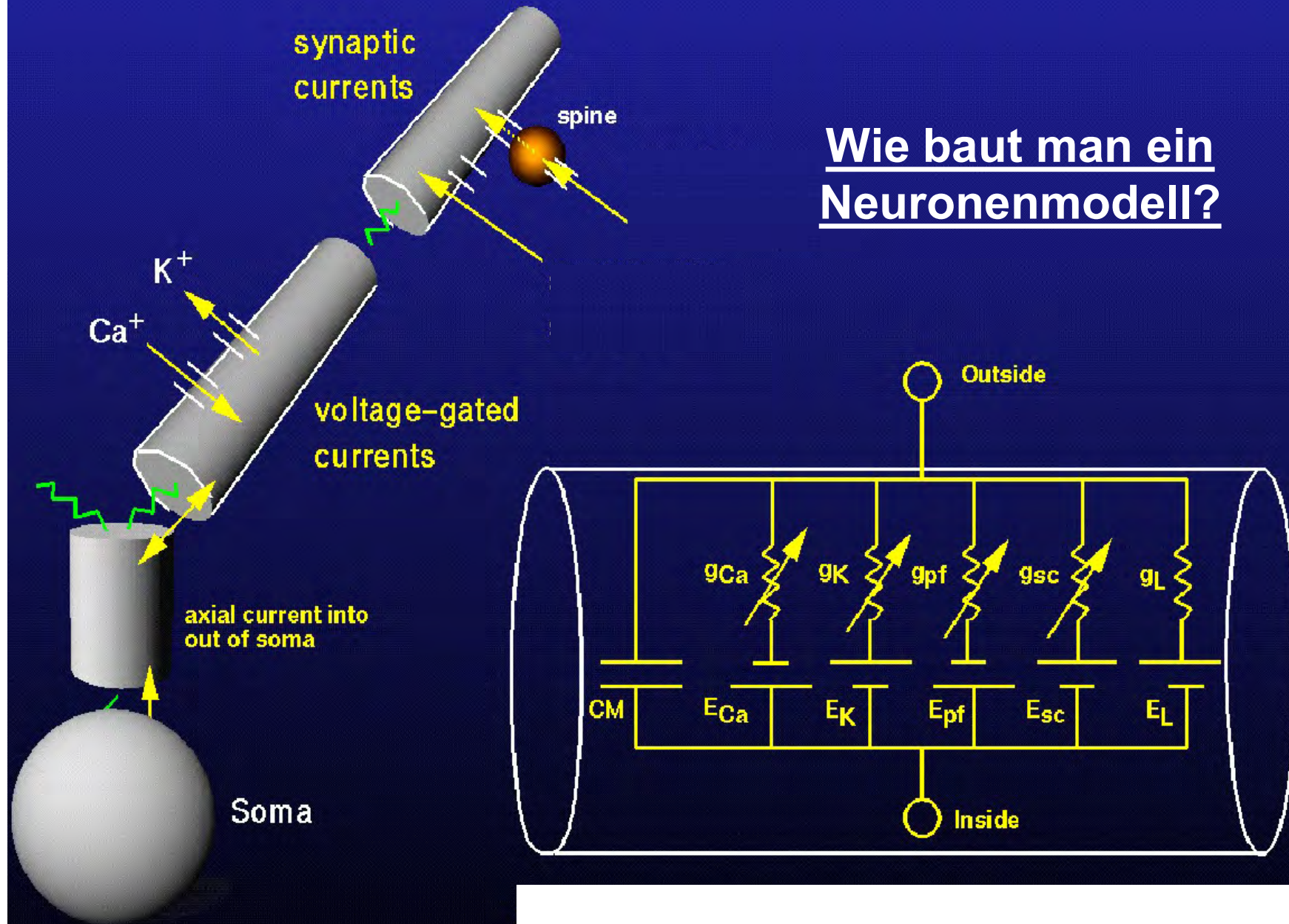
Methoden

1. Elektrotonische Analyse in **Kompartiment-Modellen** mit **rekonstruierter Morphologie**
2. Generalisierung in Kompartiment-Modellen mit **synthetischer Morphologie**

Architektonisches Hauptprinzip von Dendriten:
Optimierte Verkabelung

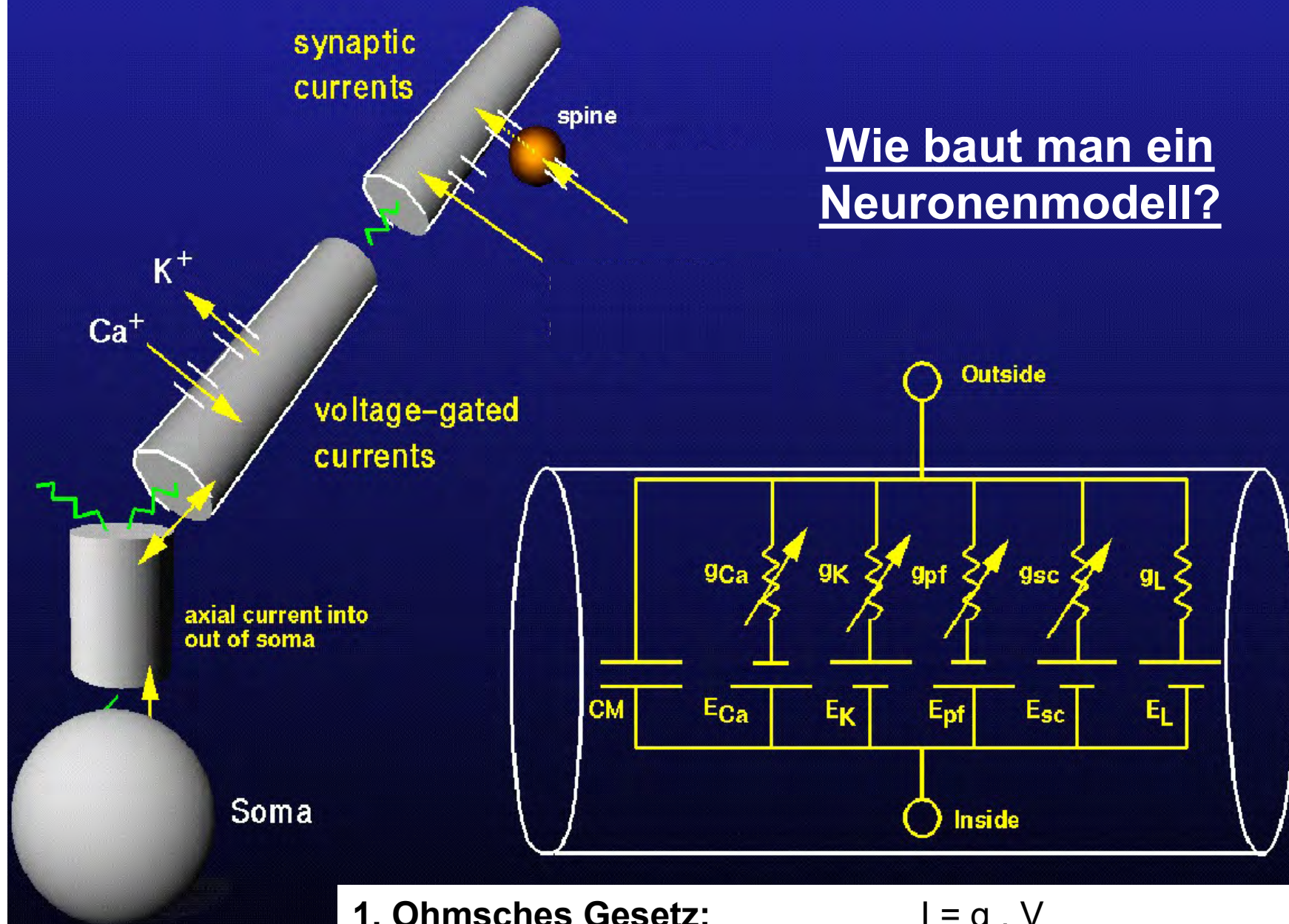
→ Reduktion der Anzahl von Tierversuchen

Wie baut man ein Neuronenmodell?



?

Wie baut man ein Neuronenmodell?



1. Ohmsches Gesetz:

$$I = g \cdot V$$

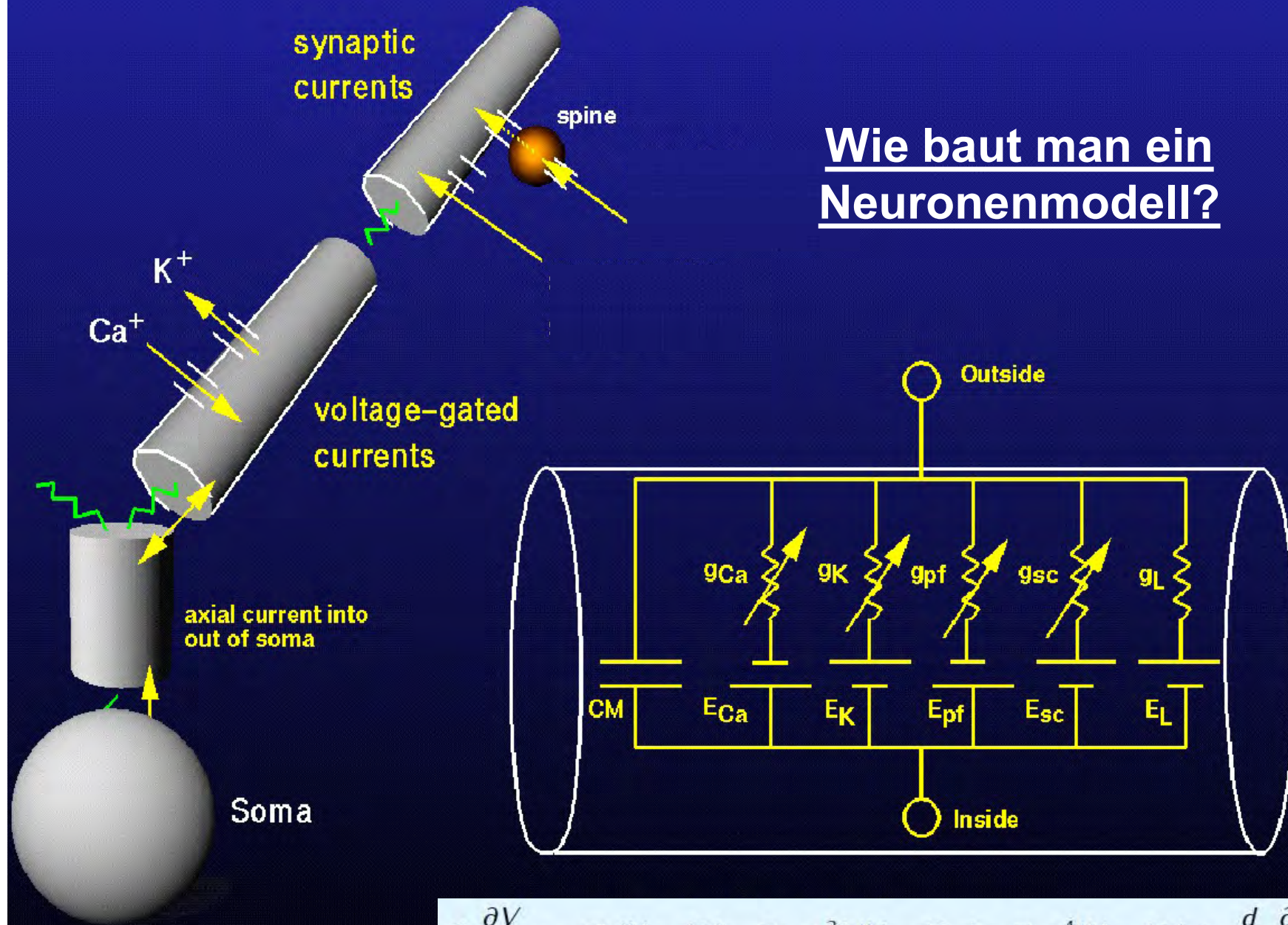
2. Kapazität-Gleichung:

$$Q = C \cdot V \rightarrow I_c = C \cdot dV/dt$$

3. Kirchhoffsches Gesetz:

Erhaltung von Ladung/Strom

Wie baut man ein Neuronenmodell?

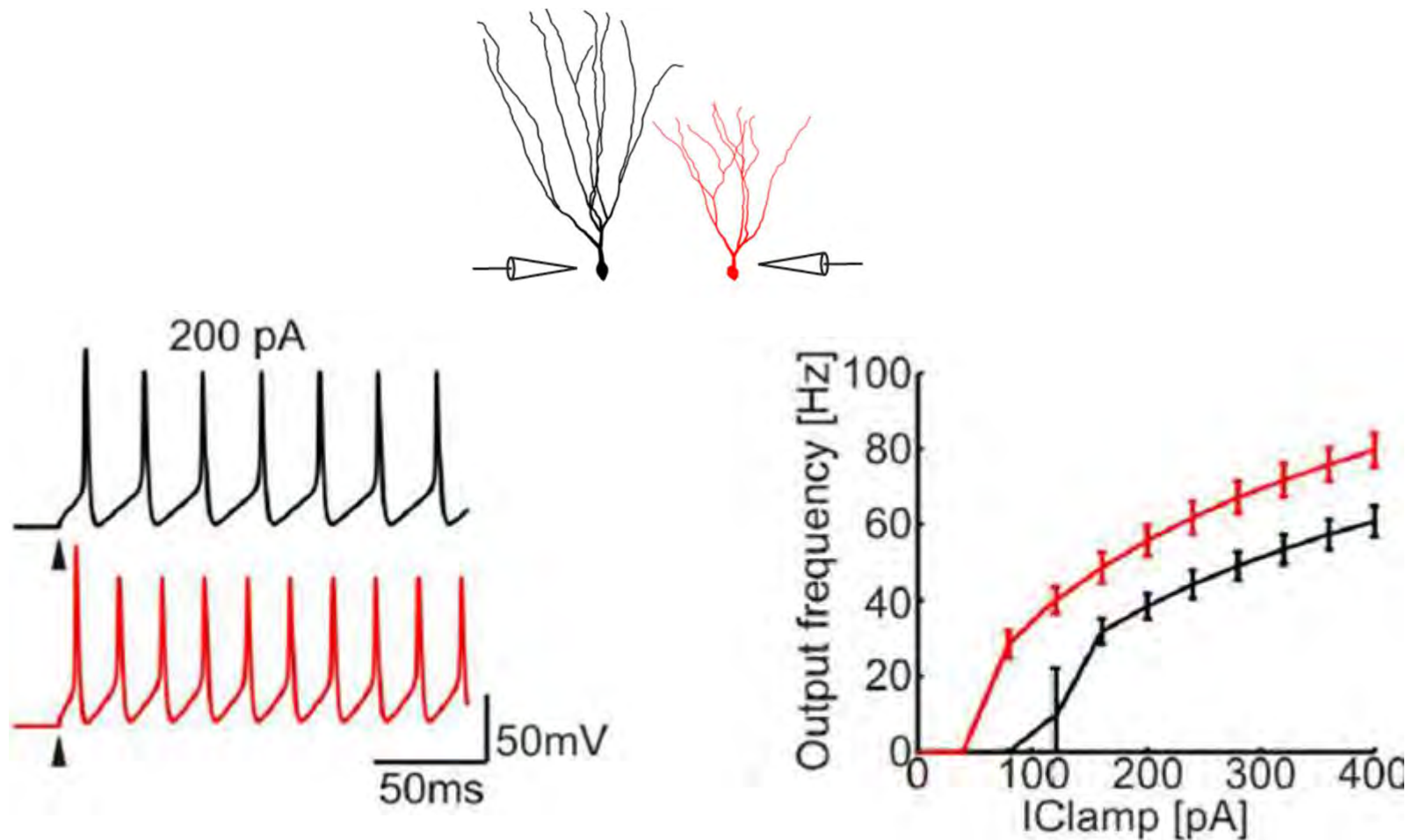


De Schutter, ACCN 2004

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

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad \frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad \frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

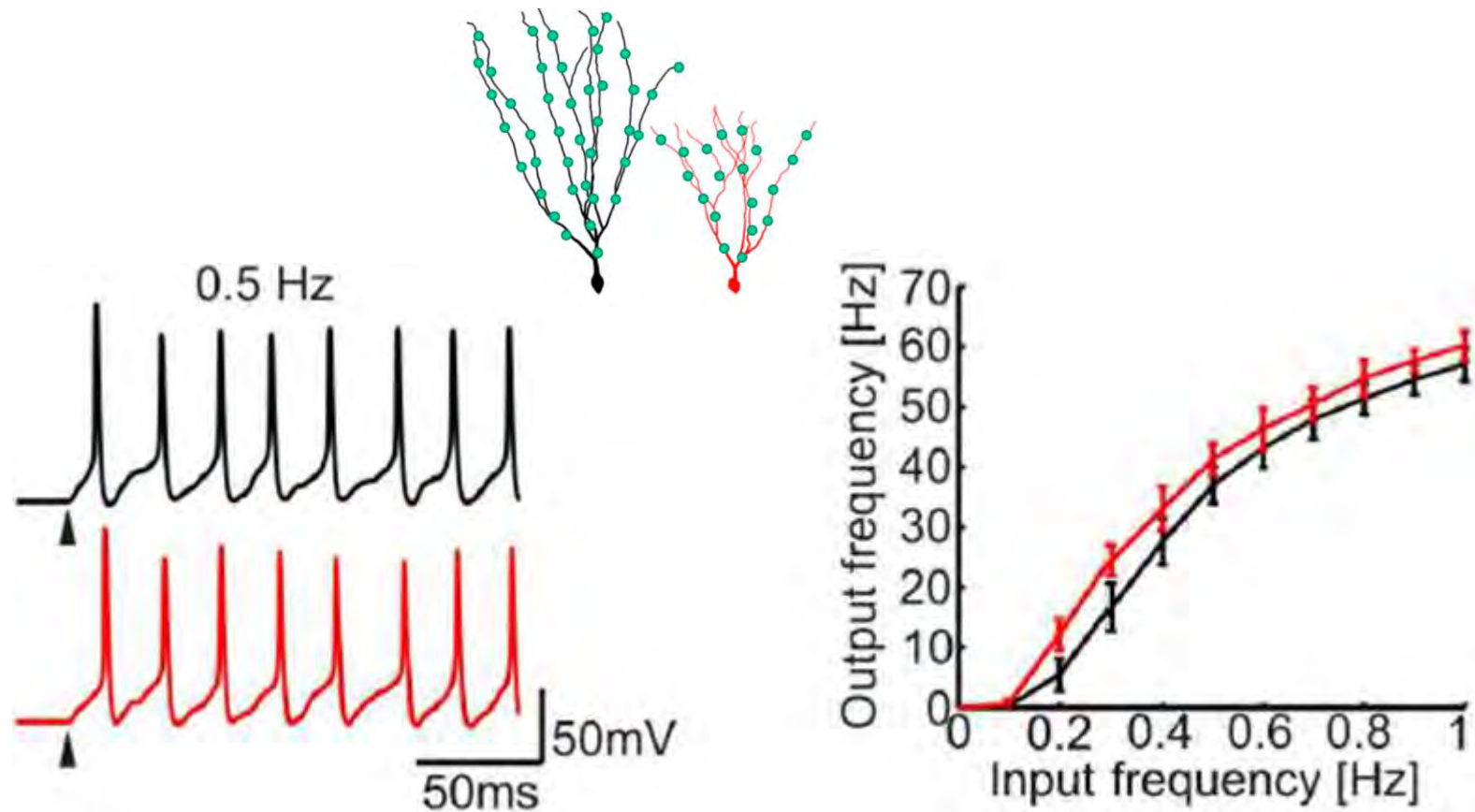
Denervierte (kleinere) Zellen haben erhöhte Erregbarkeit



Gesteigerte Antwort in denervierten Körnerzellen

→ **Verstärkung** der intrinsischen **Erregbarkeit**

Dendritische Atrophie unterstützt die Feuerrate-Homöostase

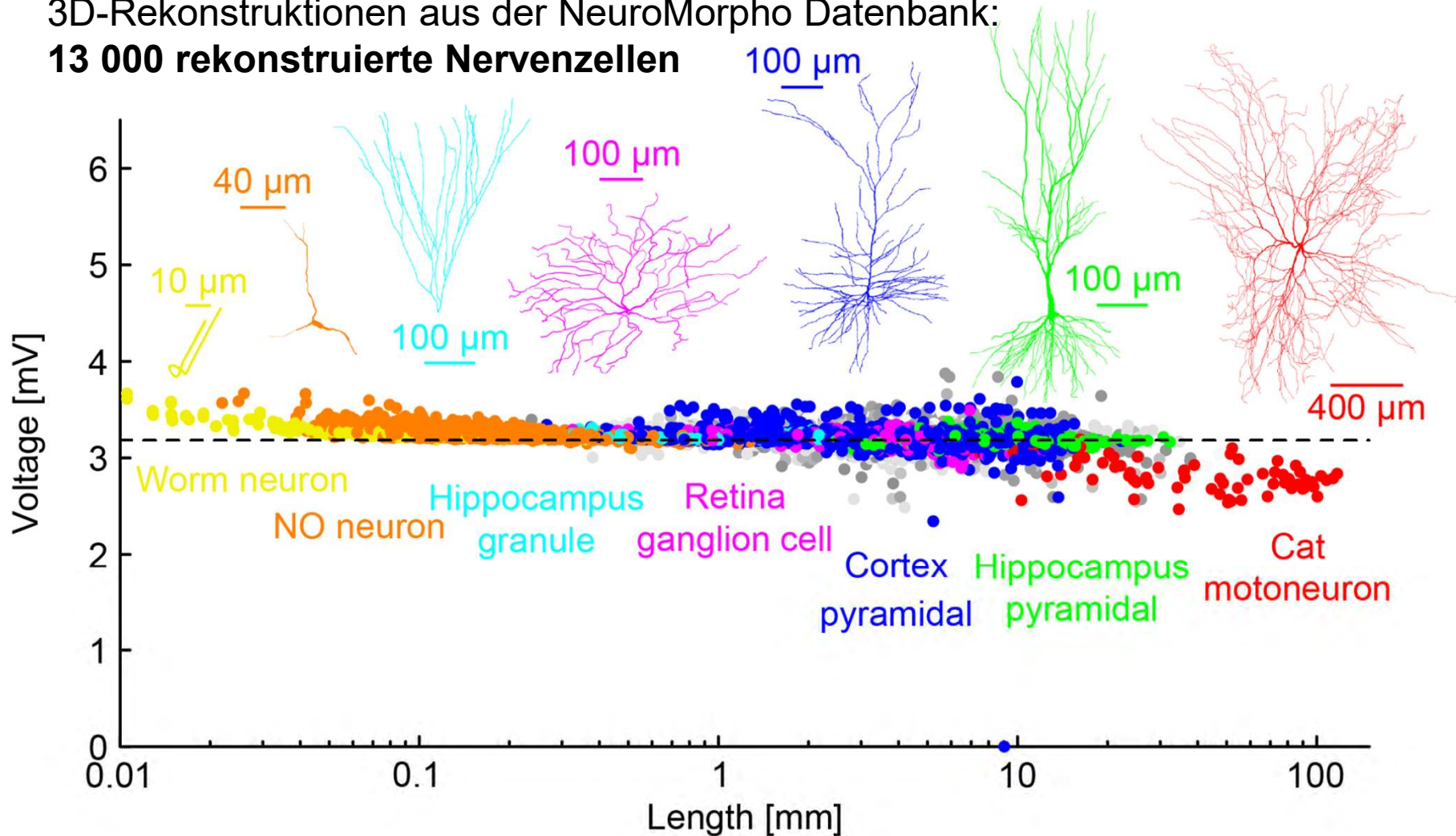


Ähnliche Antwort in denervierten Körnerzellen
trotz der kleineren Anzahl von aktivierten Synapsen

→ Folge der kompensatorischen **Verstärkung** von **Erregbarkeit**

Generelles Prinzip: Antwort auf synaptische Aktivität ist unabhängig von der Dendritengröße

3D-Rekonstruktionen aus der NeuroMorpho Datenbank:
13 000 rekonstruierte Nervenzellen



Length: Gesamtlänge der Dendriten

Voltage: Somatische Spannungsänderung nach Aktivierungen von Synapsen

Cuntz, Bird, Beining, Hoffmann, Platschek, Deller, Jedlicka*, in preparation*

Dendritische Retraktion: Gut oder schlecht?

Konventionelle Sicht: Zeichen der **Pathologie** und Funktionsstörung

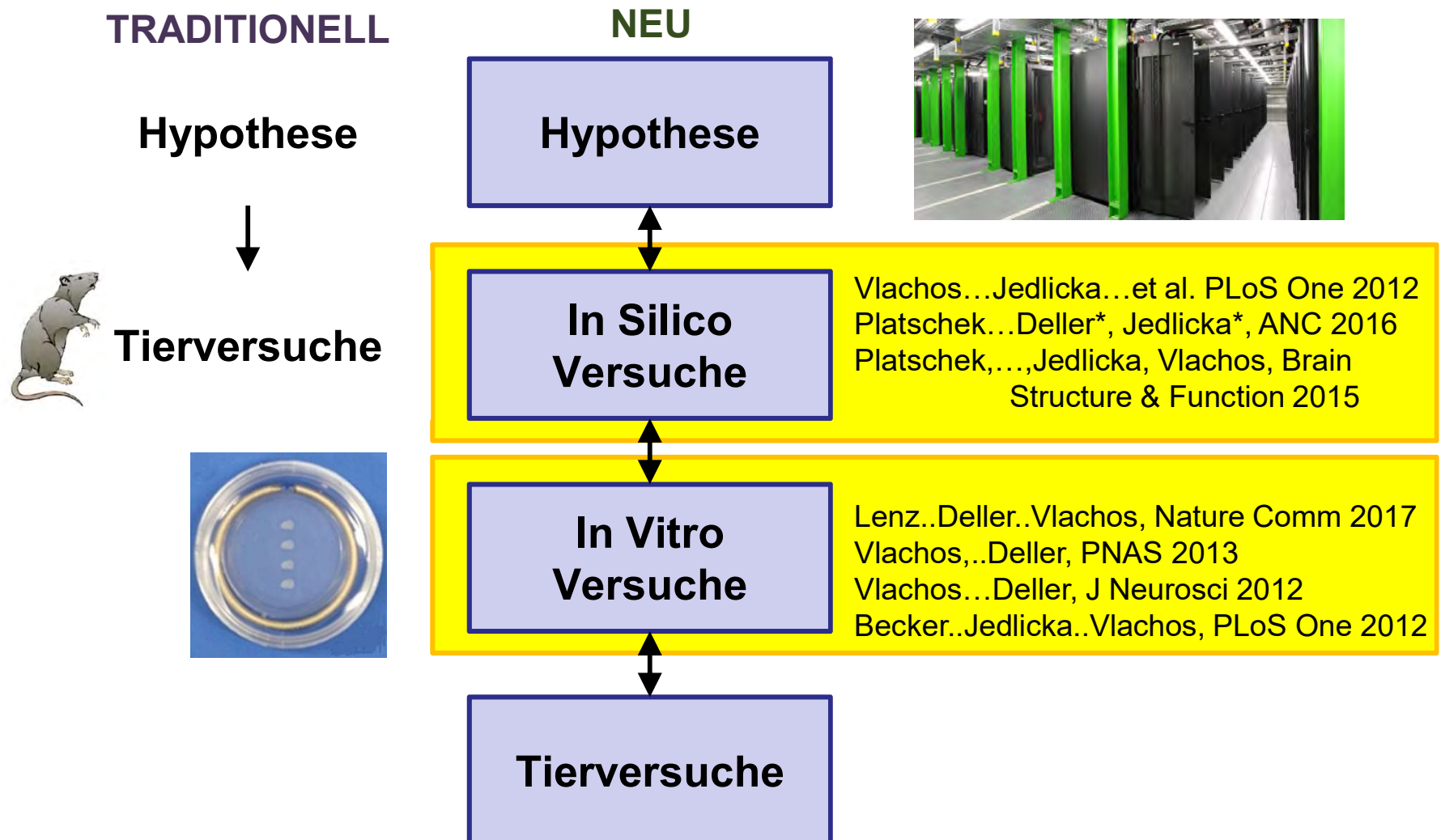
Neue Sicht: **Homöostatisch**, weil die dendritische Retraktion einem Neuron hilft, nach einer Störung seine Funktion wieder zu erlangen

Ein generelles Prinzip:

Nicht nur in Körnerzellen, sondern in allen dendritischen Bäumen, in denen eine Verlängerung/Verkürzung ihrer Äste stattfindet

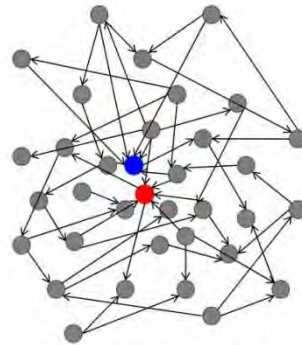
Computermodelle der Veränderungen des Gehirns nach einer Schädigung (Denervierung)

Untersuchungen **läsionsinduzierter Plastizität**

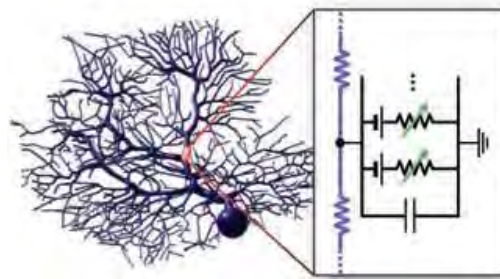


Computermodelle mit verschiedenen Levels von Komplexität und Detail

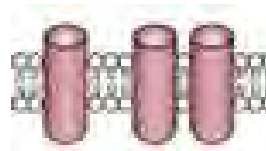
Gewebe-, Organebene



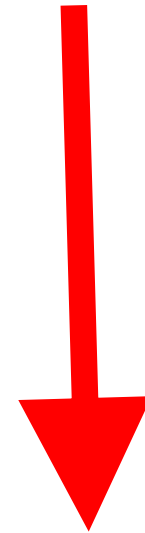
Zelluläre Ebene



Subzelluläre Ebene

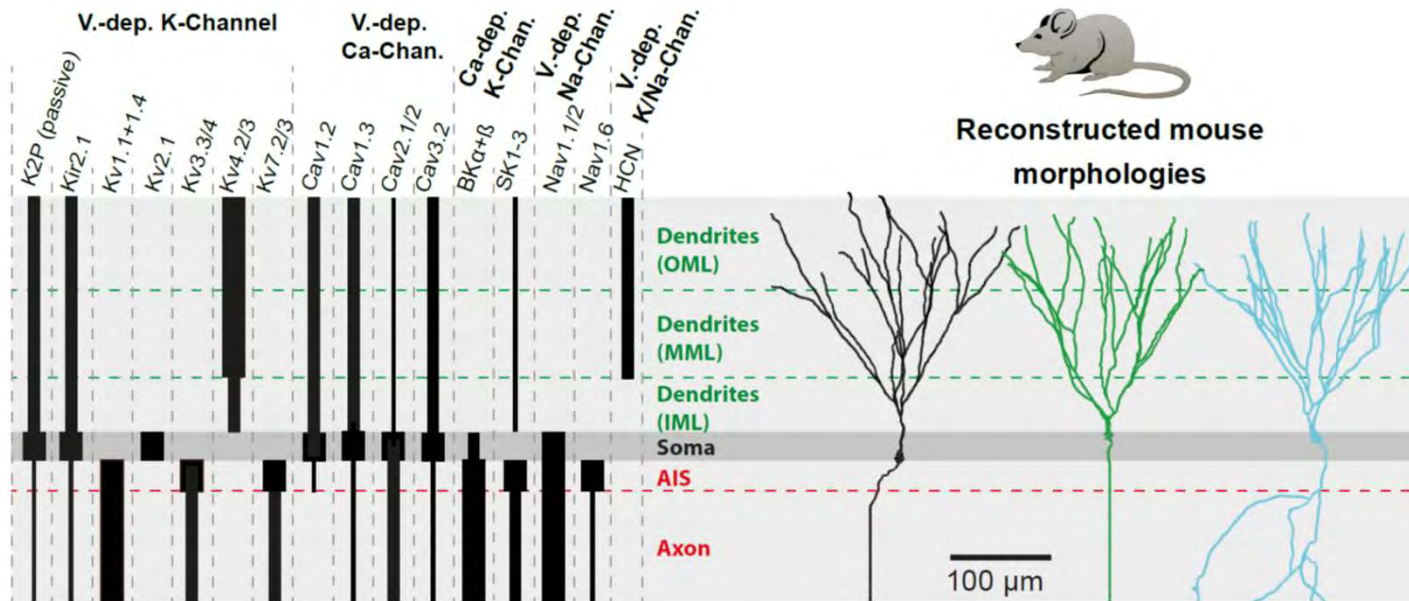


**Große
Skala**



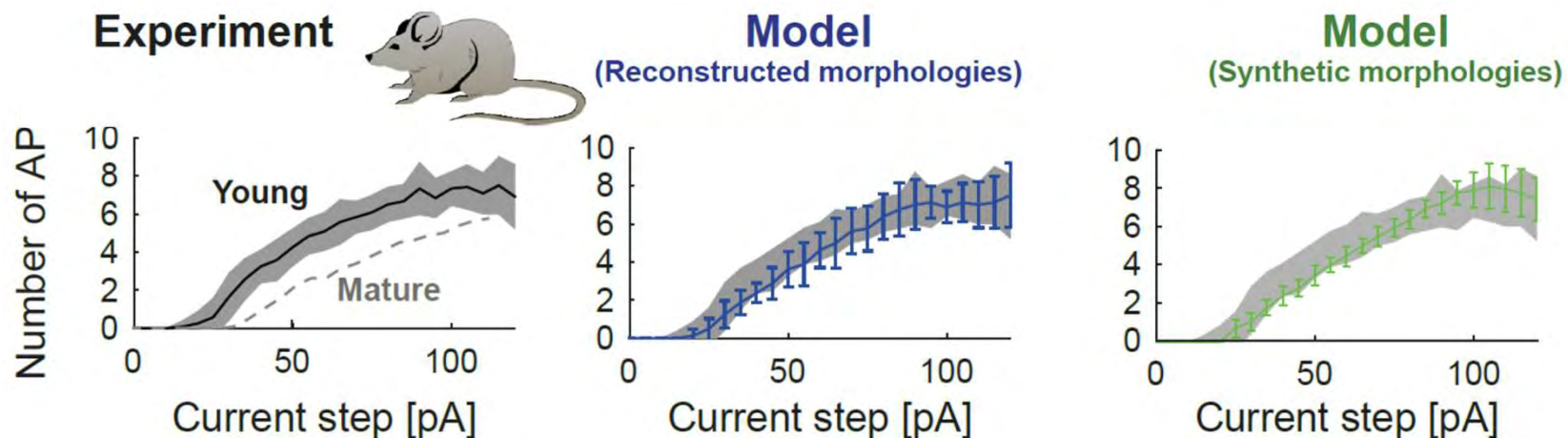
**Kleine
Skala**

Computermodelle erlauben Vorhersagen über beliebige Kombinationen von Ionenkanalveränderungen



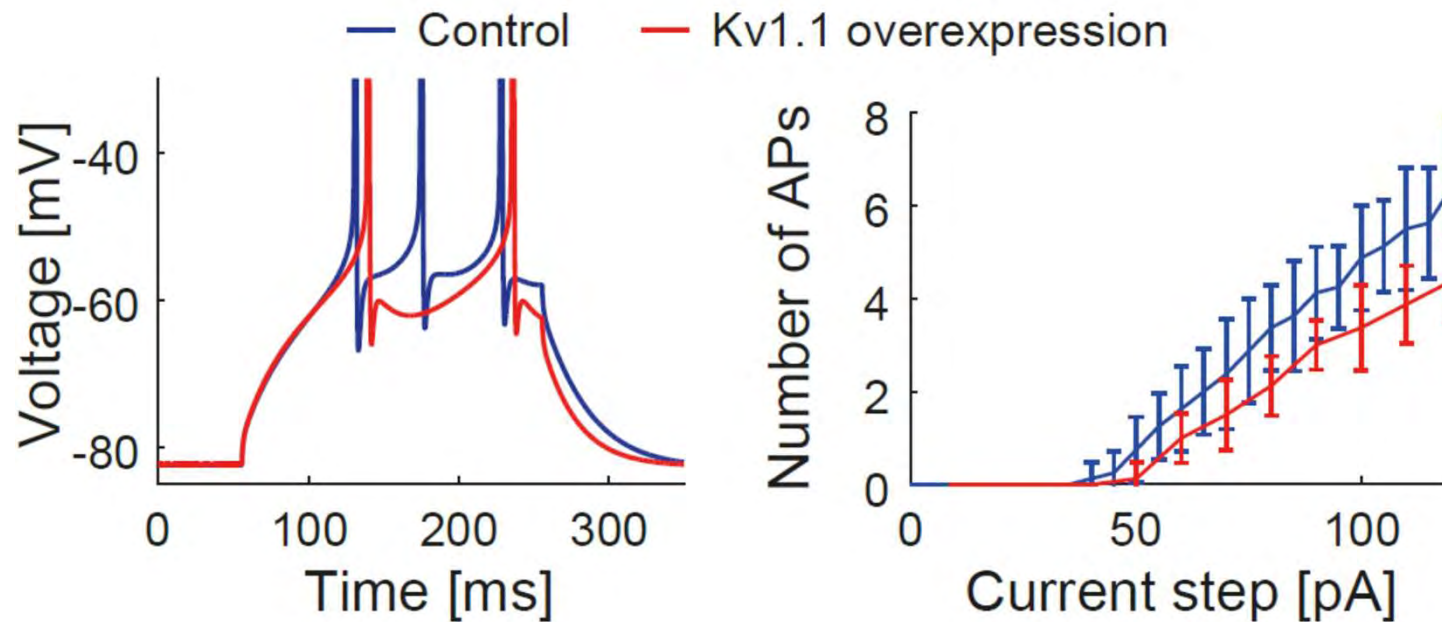
Stärke der Computermodelle:

Man kann mit ihrer Hilfe selbst solche **Parameterkombinationen** untersuchen, die ansonsten nur mit einer **großen Zahl von Experimenten** erfassbar wären

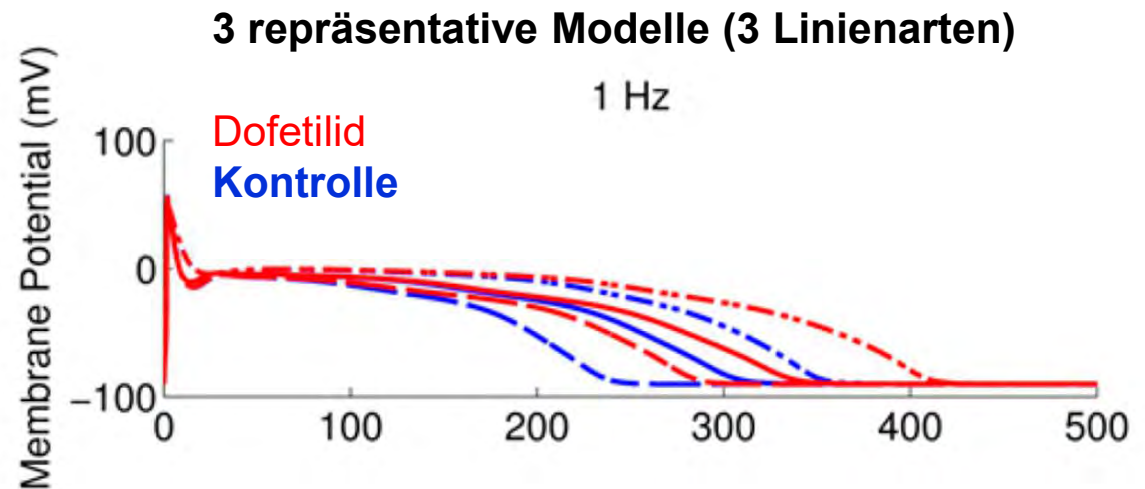
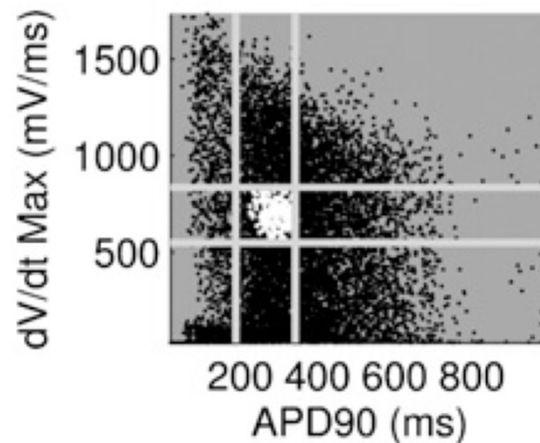
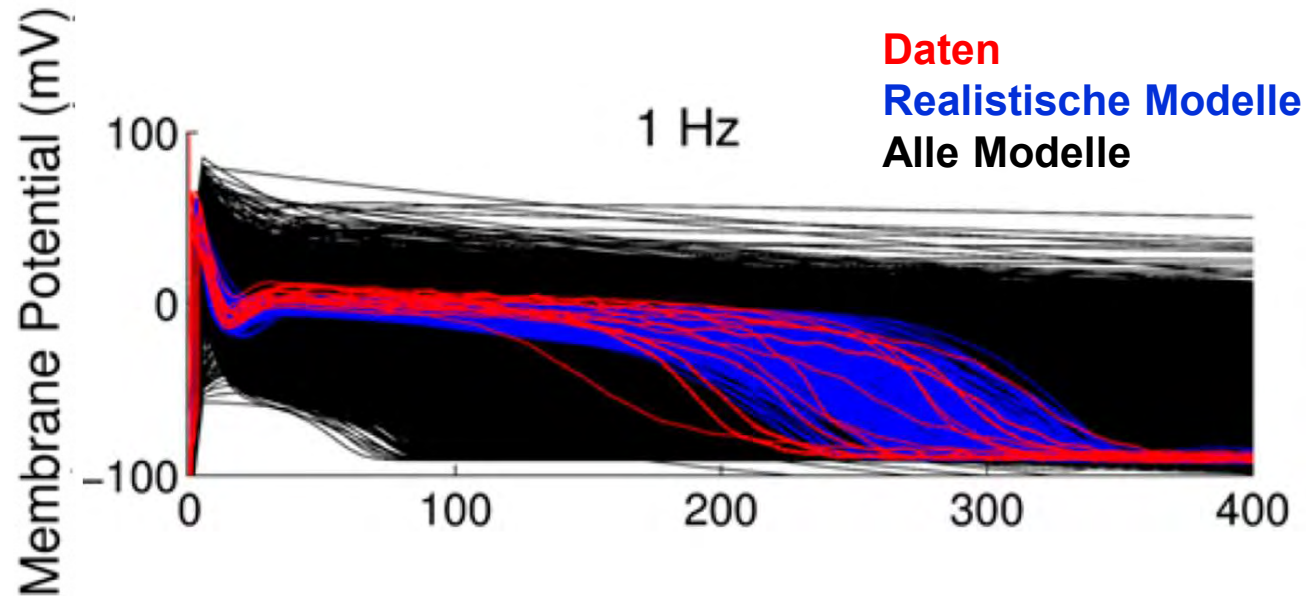


Beining, ...Cuntz*, Jedlicka* eLIFE 2017

Computermodelle erlauben Vorhersagen über die Rolle der Ionenkanäle in der Epilepsie



Computermodelle erlauben Vorhersagen über die Rolle der Ionenkanäle bei Herzrhythmusstörungen



Computermodelle erlauben Vorhersagen über die Rolle der Ionenkanäle bei Herzrhythmusstörungen

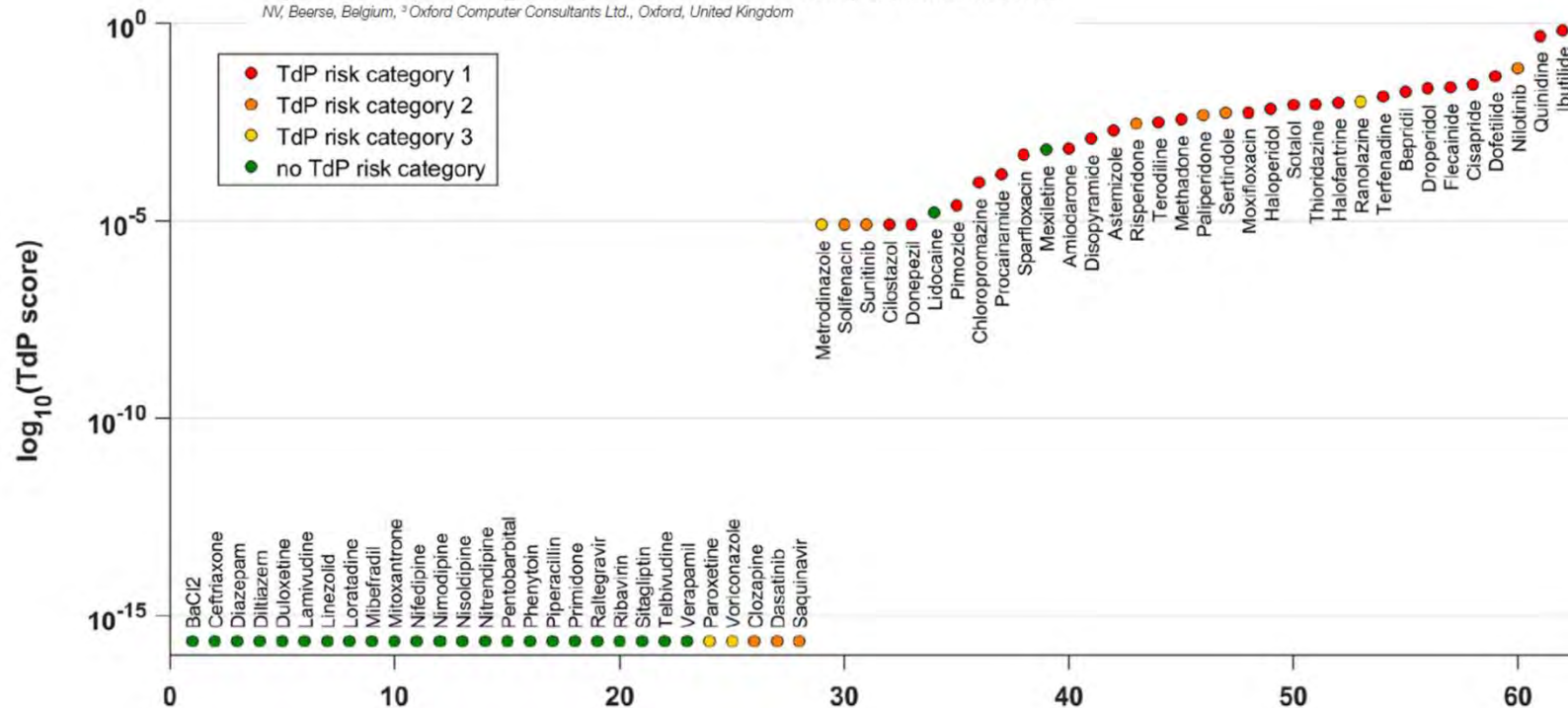
Human *In Silico* Drug Trials Demonstrate Higher Accuracy than Animal Models in Predicting Clinical Pro-Arrhythmic Cardiotoxicity



ORIGINAL RESEARCH
published: 12 September 2017
doi: 10.3389/fphys.2017.00668

Elisa Passini^{1*}, Oliver J. Britton¹, Hua Rong Lu², Jutta Rohrbacher², An N. Hermans², David J. Gallacher², Robert J. H. Greig³, Alfonso Bueno-Orovio¹ and Blanca Rodriguez¹

¹ Computational Cardiovascular Science Group, Department of Computer Science, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ² Global Safety, Pharmacology, Discovery Sciences, Janssen Research and Development, Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium, ³ Oxford Computer Consultants Ltd., Oxford, United Kingdom



Zusammenfassung

- Computermodelle auf einer Organ-/Zell-/Molekülebene helfen, verschiedene **Hypothesen in silico** zu testen, bevor sie **in vitro** oder **in vivo** überprüft werden
- Eine **Simulation von einer großen Zahl der Parameterkombinationen** führt zur **Verringerung der Zahl der nötigen Experimente**
- Experimentelle Daten aus **in vitro** und **in vivo Versuchen** sind **notwendig**, um die Parameter der Computermodelle realitätsnah einzustellen
- Eine große Population von **Computermodellen** kann in manchen Fällen die **Tierversuche** in ihrer Vorhersagestärke bei **klinischen Fragen** **überholen/ersetzen:**

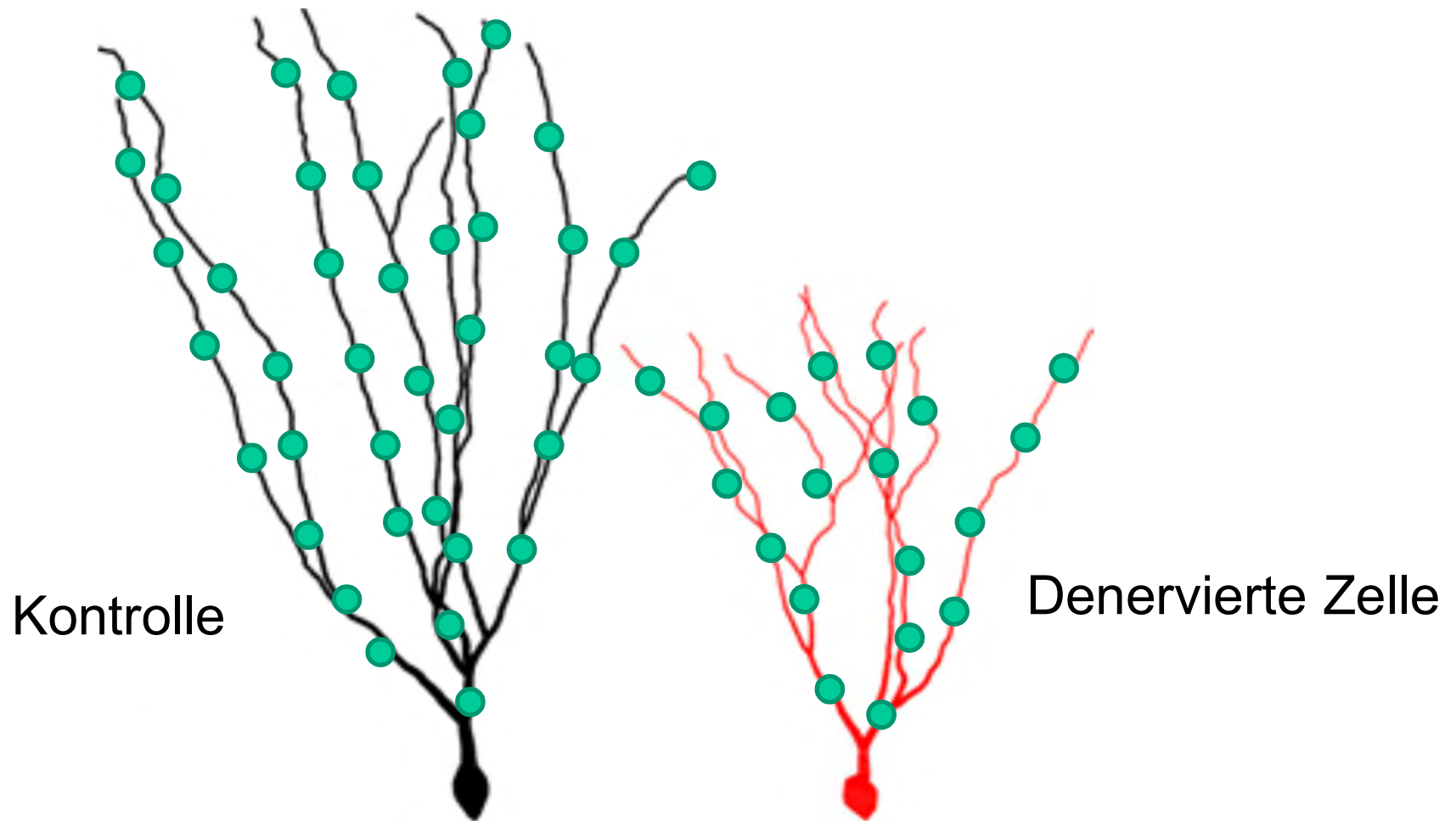
Künstliche Bauchspeicheldrüse: Insulin-Sekretion im menschlichen Pankreas

Herzmuskellzellmodelle: Vorhersage von Herzrhythmusstörungen

- Bei **Kausalitätsstudien** auf der systemischen Ebene sind **Tierversuche** vor allem in der **Grundlagenforschung** leider unverzichtbar
- Biologisch realistische **Computermodelle der Nervenzellen** und Nervenzell-Netzwerken im **gesunden** und **geschädigten Gehirn** tragen zur Entwicklung von **Reduktion/Ersatzmethoden für Tierversuche** bei

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Denervierte (kleinere) Zellen haben gleiche Dichte, aber kleinere Anzahl von Synapsen



Synaptische Dichte erholt sich 14 Tage nach der Läsion (Vuksic et al. 2011)

Synapsenanzahl ist in denervierten Zellen reduziert



I APPROVE

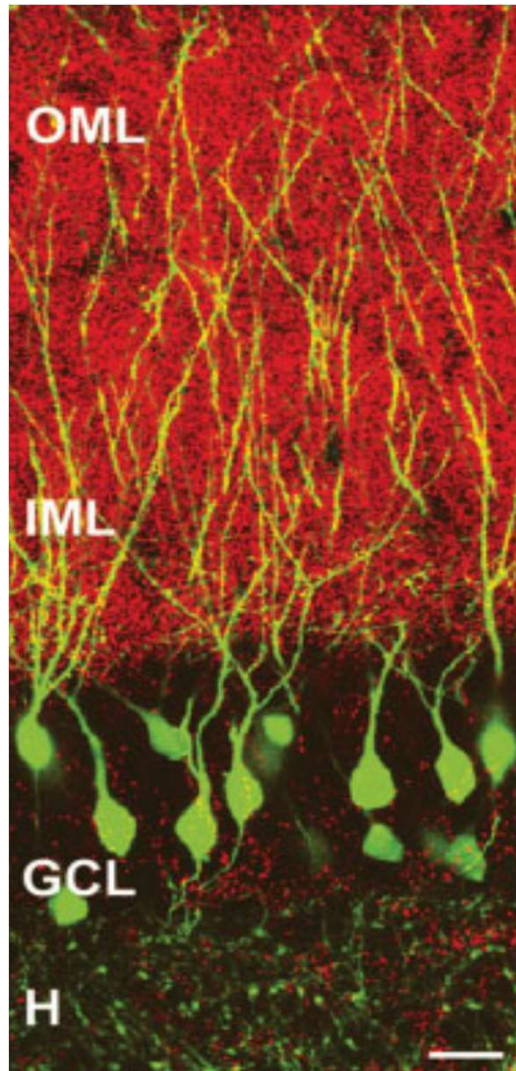
THIS MESSAGE

memegenerator.net

Deafferenzierung des Gyrus dentatus

Entorhinale Kortex-Läsion: schichtenspezifische Deafferenzierungseffekte

(Deller et al., Prog Brain Res 2007)



afferente Fasern aus dem entorhinalen Kortex



afferente Fasern aus dem Hilus

Plastizität der entorhinalen Synapsen:

Jedlicka et al., Mol Cell Neurosci 2009

Winkels, Jedlicka et al., Hippocampus 2009

Shimokawa...Jedlicka et al., EMBO J 2010

Jedlicka et al., Cerebral Cortex 2011

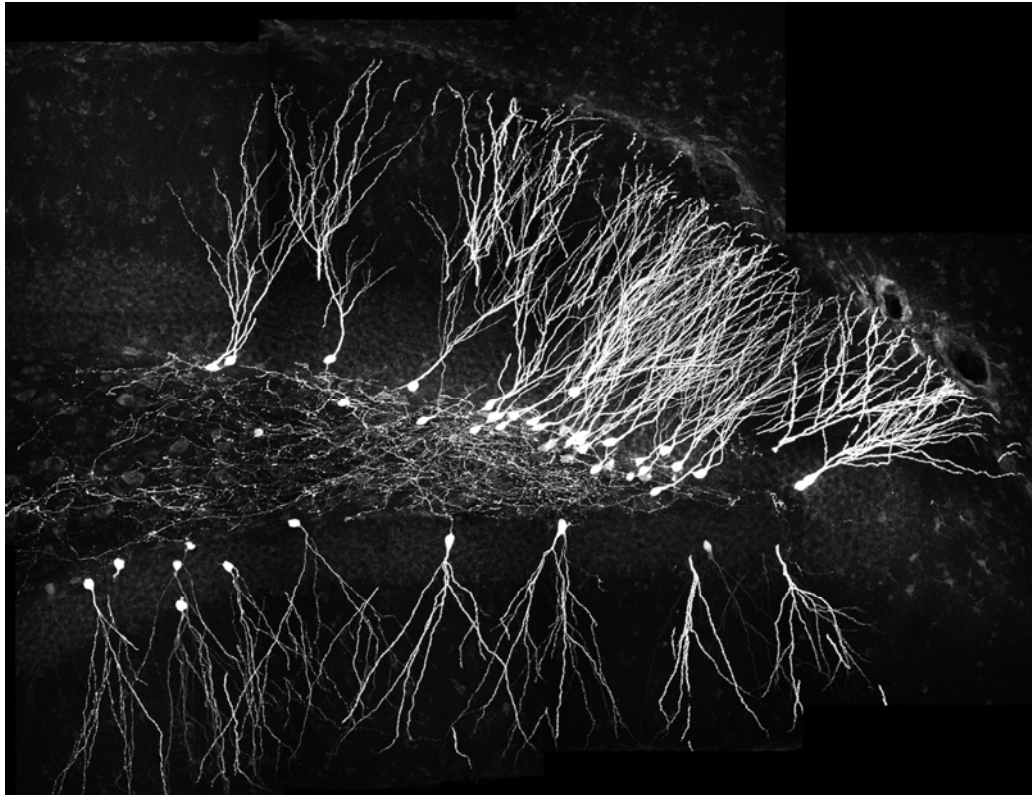
Vnencak ... Jedlicka, J Comp Neurol 2015

Jedlicka et al., Brain Structure & Function 2015

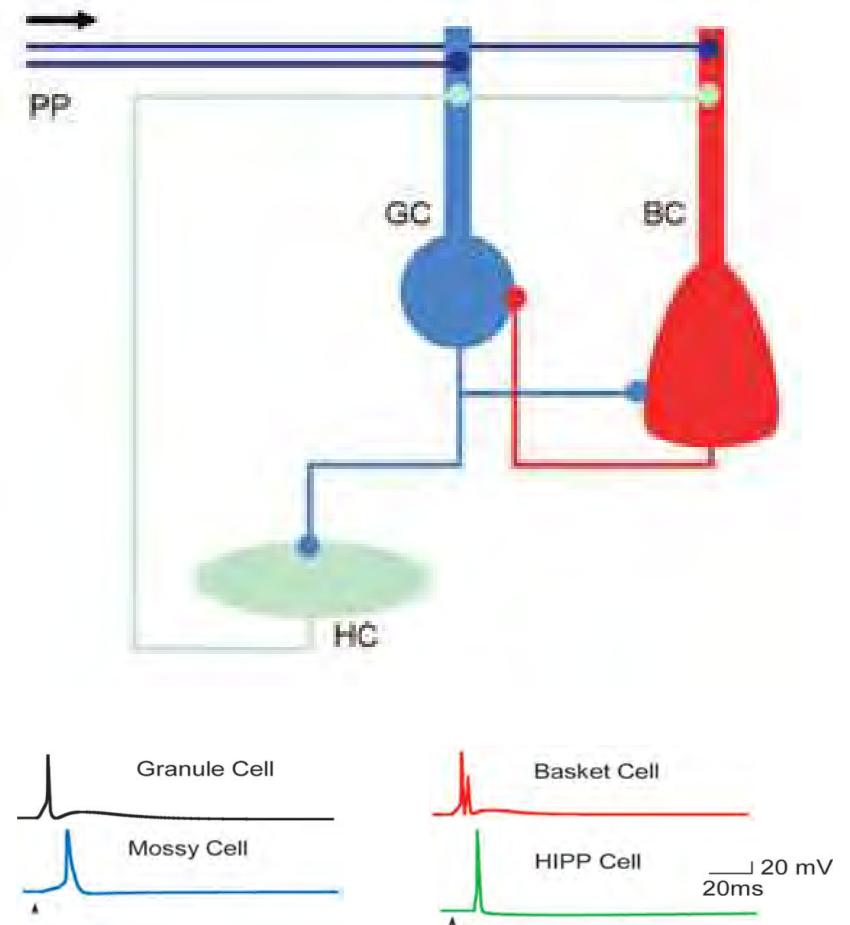
Jedlicka et al., Hippocampus 2009

Großskaliges Netzwerkmodell des Gyrus dentatus

“Blue Dentate”: großskaliges detailliertes und biophysikalisch realistisches Modell des Gyrus dentatus Netzwerks



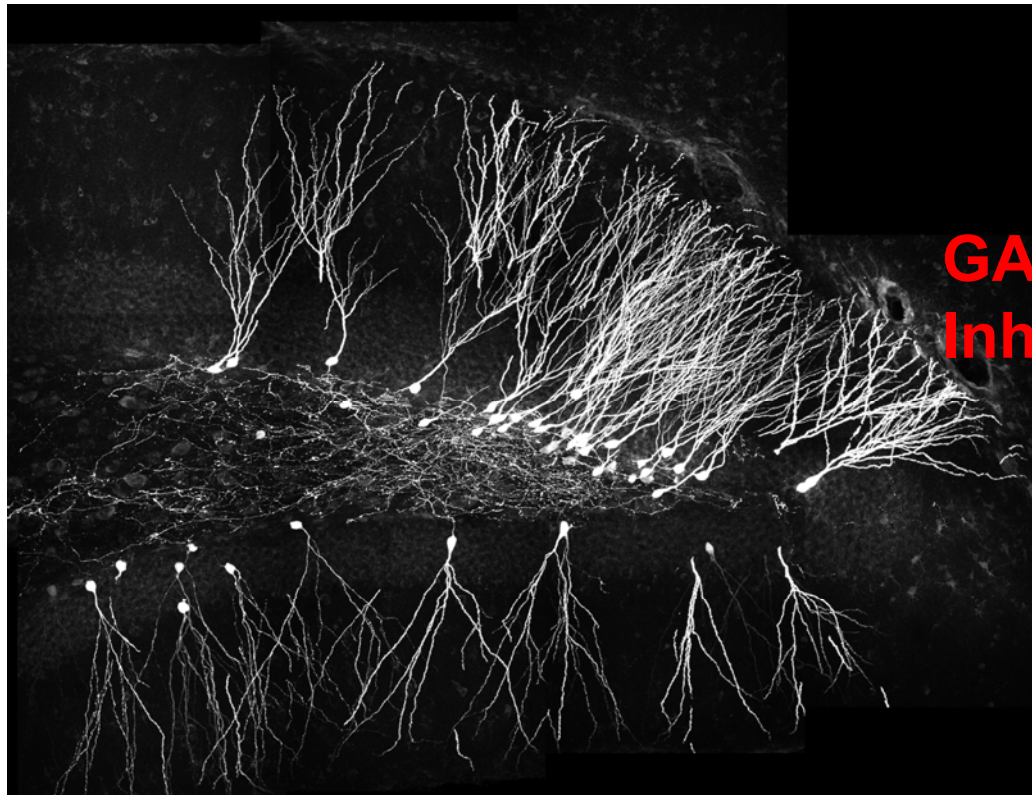
Beining...Jedlicka, Schwarzacher*, in review*
Jungenitz...Jedlicka, Schwarzacher, in review



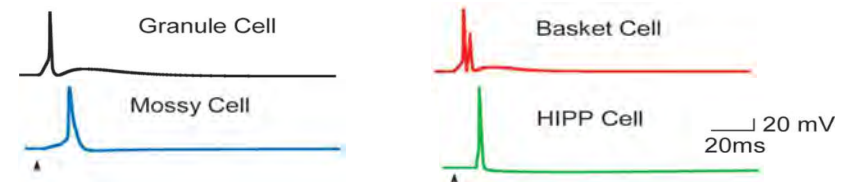
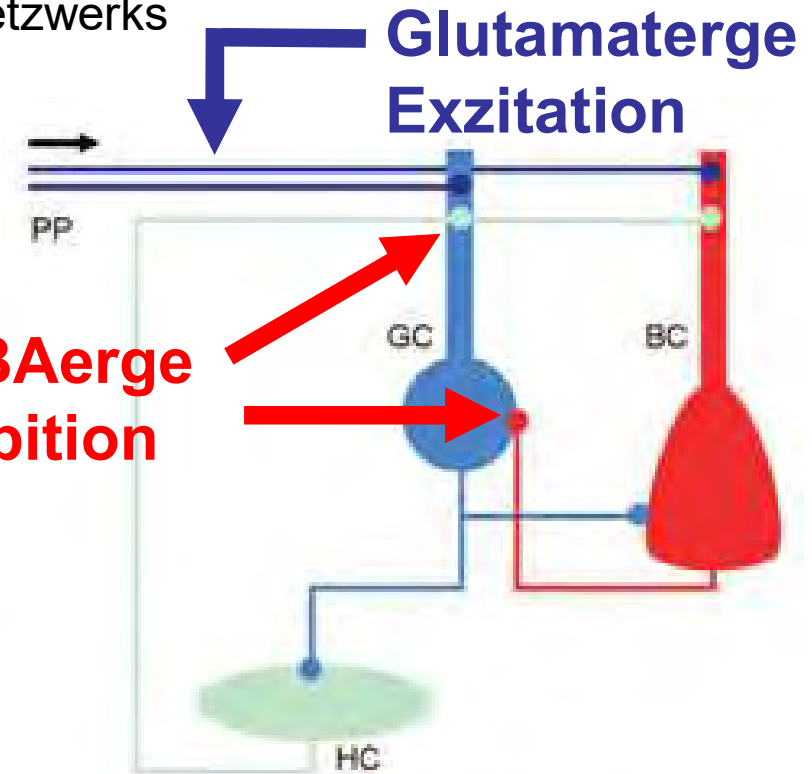
Santhakumar et al., J Neurophysiol 2005
Jedlicka et al., Cerebral Cortex 2011

Großskaliges Netzwerkmodell des Gyrus dentatus

“Blue Dentate”: großskaliges detailliertes und biophysikalisch realistisches Modell des Gyrus dentatus Netzwerks



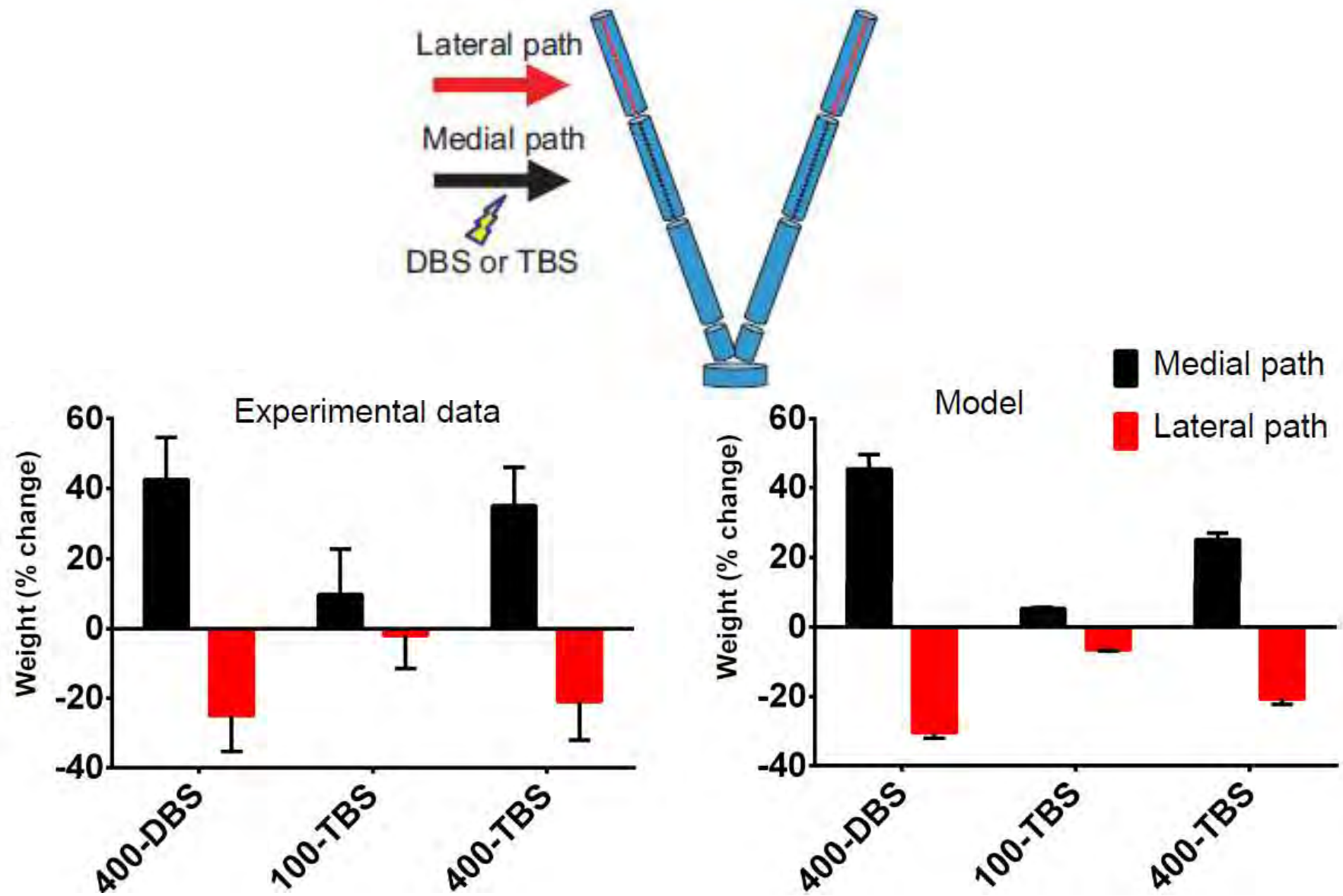
GABAerge
Inhibition



Beining...Jedlicka, Schwarzacher*, in review
Jungenitz...Jedlicka, Schwarzacher, in review*

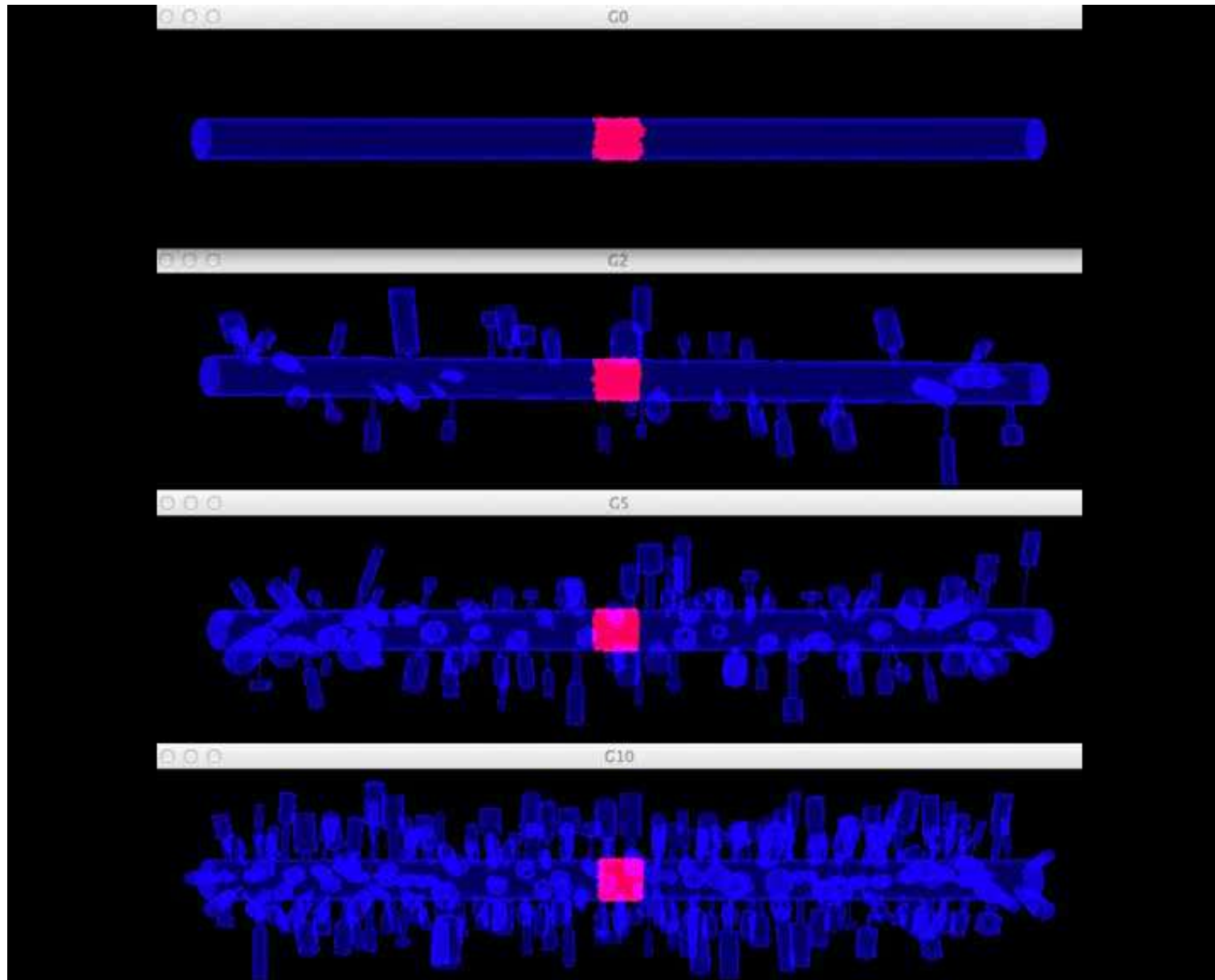
Santhakumar et al., J Neurophysiol 2005
Jedlicka et al., Cerebral Cortex 2011

Computermodelle synaptischer Plastizität



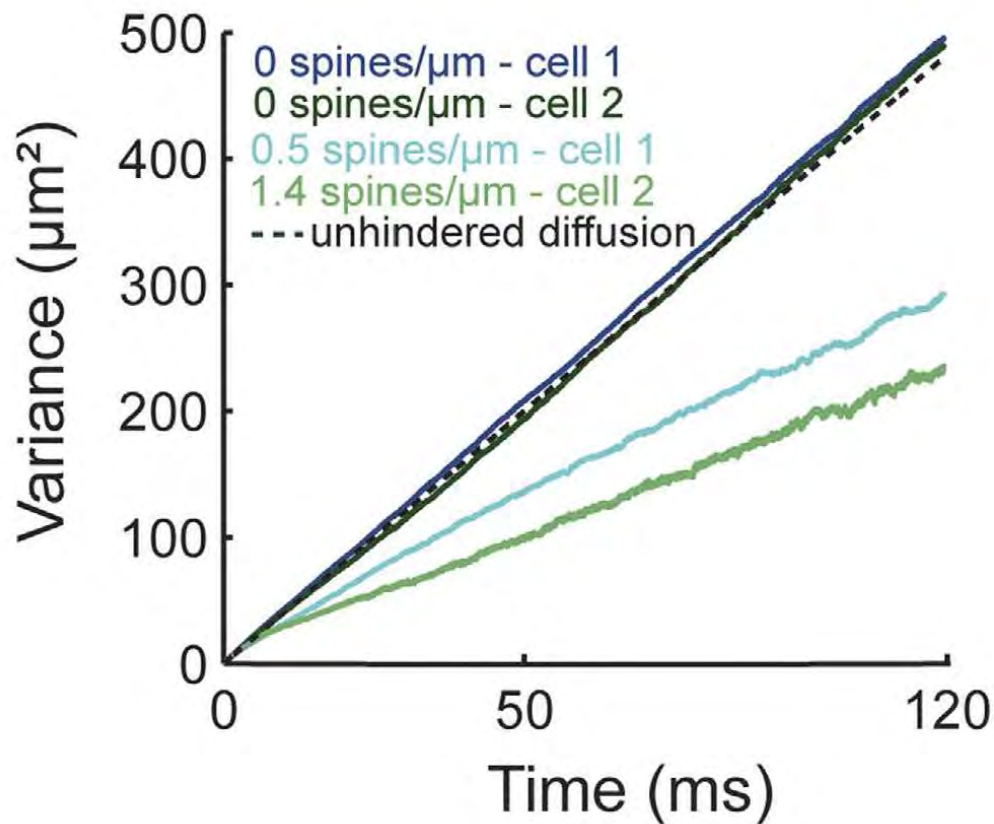
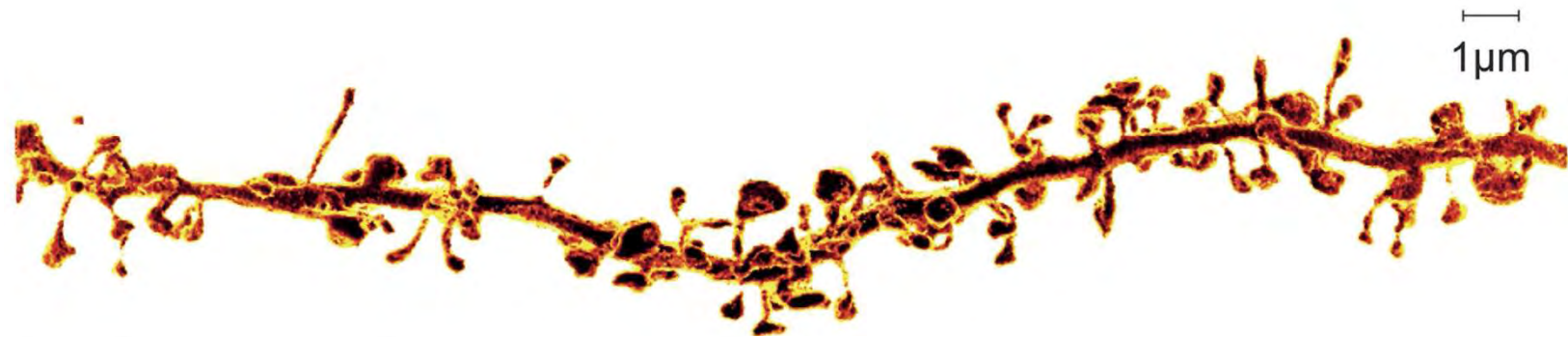
Jedlicka, Benuskova, Abraham, Plos Computational Biology 2015
Beining, ..., Cuntz, Jedlicka*, in preparation*

Reaktions-Diffusions-Modelle



Mohapatra, Tonnesen...Jedlicka, Scientific Reports 2016

Reaktions-Diffusions-Modelle



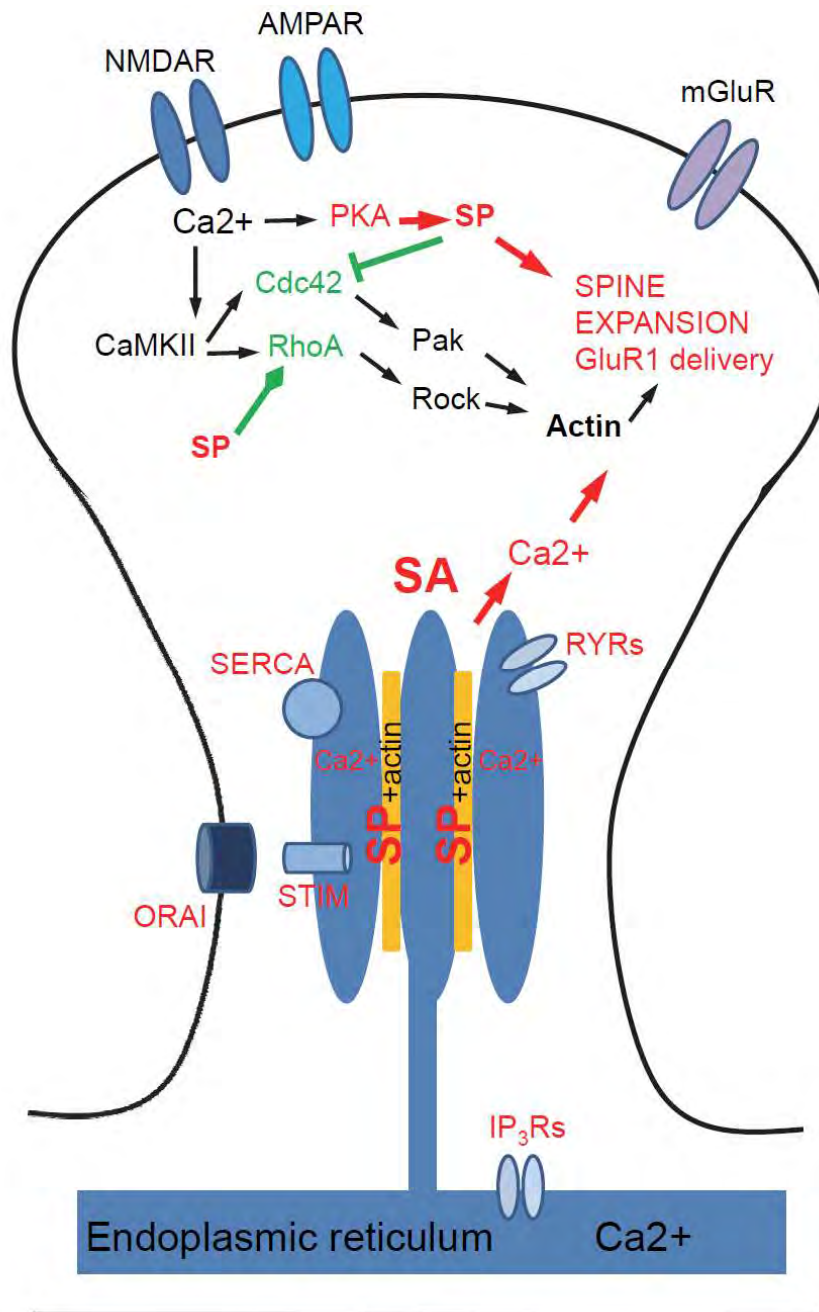
Dendritische Dornen (Spines) verlangsamen longitudinale **Chlorid-Diffusion** und beeinflussen dadurch die **Plastizität GABAerger Inhibition**



STEPS

STochastic Engine for Pathway Simulation

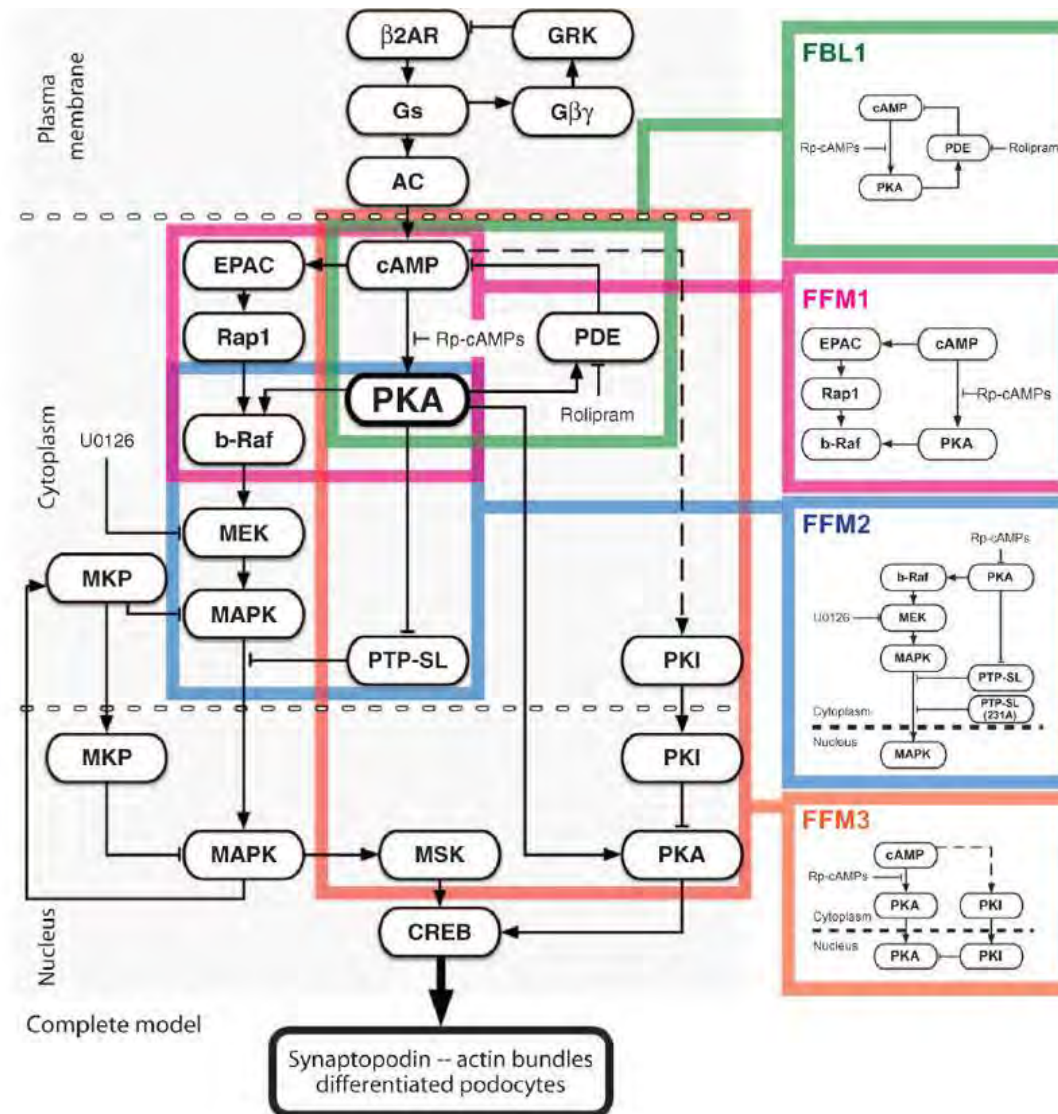
Reaktions-Diffusions-Modelle



Synaptopodin
Signalkaskaden in
Spines der
Nervenzellen

*Jedlicka, und Deller,
Neurobiology of Learning & Memory
In revision*

Reaktions-Diffusions-Modelle



Computermodell:

Synaptopodin
Signalkaskaden in
Podozyten