

Scheda di Programma

Per l'attivazione nell'ambito del Corso di Dottorato di ricerca in **Matematica e Scienze Computazionali** del seguente Programma di ricerca, a valere sulle risorse di cui al DM n. 351/2022, relativamente alla seguente Misura:

M4C1- Inv. 3.4 "Didattica e competenze universitarie avanzate" → **Dottorati dedicati alle transizioni digitali e ambientali.**

M4C1- Inv. 4.1 "Estensione del numero di dottorati di ricerca e dottorati innovativi per la pubblica amministrazione e il patrimonio culturale". In particolare:

Dottorati PNRR

Dottorati per la Pubblica Amministrazione

(selezionare l'area/le aree CUN di riferimento del programma tra quelle di seguito indicate)

- Area 09 – Ingegneria industriale e dell'informazione
- Area 11 – Scienze storiche, filosofiche, pedagogiche e psicologiche
- Area 12 – Scienze giuridiche
- Area 13 – Scienze economiche e statistiche
- Area 14 – Scienze politiche e sociali

Dottorati per il patrimonio culturale

(selezionare l'area/le aree disciplinare/i e la tematica del programma tra quelle di seguito indicate)

- Area 01 – Scienze matematiche e informatiche **Tematica** – Informatica, patrimonio e beni culturali
- Area 02 – Scienze Fisiche **Tematica** – Fisica applicata al patrimonio culturale e ai beni culturali
- Area 03 – Scienze chimiche **Tematica** – Chimica, ambiente, patrimonio e beni culturali
- Area 04 Scienze della Terra **Tematica** – Georisorse minerarie per l'ambiente, il patrimonio e i beni culturali
- Area 05 Scienze Biologiche **Tematica** - Ecologia, patrimonio e beni culturali
- Area 08 – Ingegneria civile e Architettura **Tematiche** 1) Architettura, ambiente antropizzato, patrimonio e beni culturali 2) Architettura e paesaggio 3) storia dell'architettura; 4) Restauro; 5) Pianificazione e progettazione dell'ambiente antropizzato; 6) Design e progettazione tecnologica dell'architettura
- Area 10 Scienze dell'antichità, filologico-letterarie e storico -artistiche **Tematiche** 1) Archeologia; 2) Storia dell'arte; 3) Media, patrimonio e beni culturali
- Area 11 – Scienze storiche, filosofiche, pedagogiche, psicologiche **Tematiche** 1) Biblioteconomia; 2) Archivistica; 3) Storia del patrimonio e dei beni culturali 4) Paleografia; 5) Estetica; 6) Didattica dell'arte; 7) pedagogia dell'Arte
- Area 12 - Scienze giuridiche **Tematica** Diritto del patrimonio culturale
- Area 13 - Scienze Economiche e statistiche **Tematiche** 1) Economia della cultura e dell'arte 2) Economia e gestione delle imprese artistiche e culturali; 3) Statistica e Data Analytics per i beni culturali
- Area 14 Scienze Politiche e sociali **Tematiche** 1) Sociologia dei beni culturali 2) sociologia dell'ambiente e del territorio

❖ **Titolo del Programma di ricerca:** Modelli Computazionali di Neuroni.

❖ **Title of the Research Program:** Computational Models of Neurons.

❖ **Descrizione** (MAX 5000 CARATTERI SPAZI ESCLUSI):

VERSIONE ITALIANA

I modelli computazionali di neuroni in accordo con i dati sperimentali sono fondamentali per la comprensione del sistema nervoso centrale, ma possono anche essere utilizzati nella ricerca medica su malattie neurologiche dello sviluppo. Questo progetto nasce da una collaborazione tra il Dipartimento di Matematica e Informatica, l'istituto di Biofisica del CNR e l'IPMC/CNRS / Université Côte d'Azur, leader nei settori dell'analisi di immagini biomedicali, della modellizzazione computazionale dei neuroni, e delle tecnologie di punta per l'analisi dell'attività neuronale.

Lo studente di dottorato definirà modelli matematici realistici e curerà il loro sviluppo con algoritmi performanti, avvalendosi delle collaborazioni con il gruppo del CNR diretto dal dott. Michele Migliore, e con il laboratorio francese del dott.ssa Helene MARIE per i dati sperimentali di imaging ottenuti su topi con mutazioni patologiche dei canali del sodio.

La realizzazione di modelli matematici che descrivono il funzionamento di neuroni singoli o reti neuronali contribuisce in modo efficace a comprendere l'anatomia, la fisiologia e le funzioni cognitive del sistema nervoso. Per tale motivo, il presente progetto prevede l'implementazione di modelli computazionali matematicamente realistici che descrivono le caratteristiche biofisiche e neurofisiologiche di singoli neuroni e di reti neuronali. A tal fine, particolare attenzione sarà rivolta allo studio dei sistemi ODE (Ordinary Differential Equation) del primo ordine, in quanto descrivono al meglio i fenomeni biologici alla base dell'attività neuronale. Tale studio sarà svolto su specifici framework (NEURON) adatti a modellare cellule aventi proprietà biofisiche e anatomiche di elevata complessità, fornendo i giusti strumenti per costruire e utilizzare modelli neuronali numericamente validi ed efficienti. Il modello sarà implementato tramite il sistema di A.L. Hodgkin e A.F.Huxley che descrive la dinamica neuronale attraverso quattro equazioni differenziali non lineari del primo ordine.

Le attività condotte durante il periodo di dottorato si articoleranno su più fasi con obiettivi progressivi. In una prima fase, si tratterà di produrre un modello computazionale di un neurone piramidale sulla base dei dati sperimentali già esistenti. I dati a disposizione sono delle misure ottiche del potenziale di membrana e/o delle correnti del sodio e del calcio, ottenute su diversi siti di neuroni e da fettine corticali del topo. Il modello dovrà riprodurre la generazione del potenziale d'azione nel segmento iniziale dell'assone e la sua propagazione all'indietro nel dendrite apicale. Questo primo modello detto "fisiologico" sarà il punto di partenza per lo sviluppo dei successivi modelli computazionali. Nel quadro di una collaborazione con l'IPMC/CNRS, saranno realizzate nuove misure su neuroni per validare il modello definito nella prima fase. Questa seconda fase sarà di stimolo per comprendere le mutazioni dei canali del sodio, fondamentale per la

generazione e la propagazione del potenziale d'azione che dà luogo ad alcuni comportamenti patologici a livello neuronale. La fase terminale del dottorato affronterà l'integrazione tra ricostruzioni cellulari ottenute utilizzando la microscopia confocale, disponibili per la definizione dei modelli morfologici, e la modellizzazione realistica con modelli matematici per ciascun canale coinvolto nel potenziale d'azione. Nello specifico, si tratterà di riprodurre le proprietà biofisiche dei canali ionici testati sperimentalmente.

Il progetto risulta particolarmente interessante nell'ambito della Matematica Applicata. Nel caso di reti neuronali il sistema implementato avrà la necessità di risolvere simultaneamente miliardi di equazioni, anche di tipo diverso. In tal senso l'attività estende il proprio campo di interesse verso concetti di ottimizzazione e di calcolo intensivo presenti nei sistemi distribuiti e nella gestione di grosse mole di dati che necessitano di infrastrutture europee distribuite quale per esempio E-brains, definita ad alta priorità all'interno del PNRR.

La costruzione di modelli computazionali di neuroni CA1 dell'ippocampo, una struttura cerebrale situata nel lobo temporale fondamentale nei processi di apprendimento, sono necessari per la memorizzazione e la navigazione spaziale. Anche in questo caso è presente un allargamento nel campo della medicina poiché si è osservato sperimentalmente che malattie neurodegenerative quale è l'Alzheimer provocano alterazioni strutturali e funzionali nell'area CA1 dell'ippocampo che possono essere analizzate e studiate con il supporto di autorevoli modelli matematici. Infine, la definizione di nuovi modelli computazionali basati su processi neurofisiologici sarà in grado di fornire spiegazioni formali e deterministiche di tematiche attualmente risolte con modelli data driven che in taluni casi non riescono a supportare i risultati ottenuti con opportune argomentazioni teoriche. Pertanto tali modelli potrebbero costituire un'ottima risorsa di base anche in altri ambiti computazionali: riconoscimento di oggetti su dati multidimensionali; sistemi decisionali per la navigazione non assistita in ambienti anche ostili; predittività dei mercati economici e finanziari.

Le attività esposte evidenziano nuovi approcci alle scienze computazionali in cui modelli matematicamente dimostrabili assolvono un ruolo fondamentale nei processi di fusione e di integrazione in campi eterogenei e multidisciplinari delle scienze e delle tecniche in cui è necessaria una verifica formale della correttezza dei risultati. Tali modelli migliorano la competitività in quanto garantiscono un'efficienza funzionalmente dimostrabile, prevedono un parziale potenziamento della ricerca di base e applicata e promuovono il trasferimento tecnologico verso investitori i cui interessi sono orientati a soluzioni funzionalmente supportate da modelli formalmente corretti.

ENGLISH VERSION

Computational models of neurons in accordance with experimental data are critical for understanding the central nervous system, but can also be used in medical research on developmental neurological diseases. This project was born from a collaboration between the Department of Mathematics and Computer Science of the University of Palermo, the Institute of Biophysics of the CNR and the IPMC / CNRS / Université Côte d'Azur, leader in the fields of biomedical image analysis, computational modeling of neurons, and cutting-edge technologies for the analysis of neuronal activity.

The PhD student will define realistic mathematical models and take care of their development with performing algorithms, making use of the collaborations with the CNR group headed by Dr. Michele Migliore, and with the French laboratory of Dr. Helene MARIE for the experimental imaging data obtained on mice with pathological sodium channel mutations.

The creation of mathematical models that describe the functioning of single neurons or neuronal networks effectively contributes to understanding the anatomy, physiology and cognitive functions of the nervous system. For this reason, this project plans the implementation of mathematically realistic computational models that describe the biophysical and neurophysiological features of single neurons and neuronal networks. To this end, particular attention will be paid to the study of first order ODE (Ordinary Differential Equation) systems, as they best describe the biological phenomena underlying neuronal activity. This study will be carried out on specific frameworks (NEURON) suitable for modeling cells with biophysical and anatomical properties of high complexity, providing the right tools to build and use numerically valid and efficient neuronal models. The model will be implemented according to the Hodgkin-Huxley scheme who describes neuronal dynamics through four first-order non-linear differential equations.

The activities carried out during the doctoral period will be divided into several phases with progressive objectives. In a first phase, the problem consists of producing a computational model of a pyramidal neuron on the basis of already existing experimental data. The available data are optical measurements of the membrane potential and / or of the sodium and calcium currents, obtained on different sites of neurons and from cortical slices of the mouse. The model will have to reproduce the generation of the action potential in the initial segment of the axon and its backward propagation in the apical dendrite. This first so-called "physiological" model will be the starting point for the development of subsequent computational models. As part of a collaboration with the IPMC / CNRS, new measurements will be carried out on neurons to validate the model

defined in the first phase. This second phase will be a stimulus for understanding the mutations of sodium channels, essential for the generation and propagation of the action potential that gives rise to some pathological behaviors at the neuronal level. The final phase of the doctorate will address the integration between cellular reconstructions obtained using confocal microscopy, available for the definition of morphological models, and realistic modeling with mathematical models for each channel involved in the action potential. Specifically, the goal is to reproduce the biophysical properties of the experimentally tested ion channels.

The project is particularly interesting in the field of Applied Mathematics. In the case of neuronal networks, the implemented system will need to simultaneously solve billions of equations, even of different types. In this sense, the activity extends its field of interest towards concepts of optimization and intensive computation available in distributed systems and in the management of large amounts of data that require distributed European infrastructures such as E-brains, defined as high priority all internal part of the PNRR.

The construction of computational models of CA1 neurons in the hippocampus, a brain structure located in the temporal lobe fundamental in learning processes, are necessary for storage and spatial navigation. Also in this case there is an enlargement in the field of medicine since it has been experimentally observed that neurodegenerative diseases such as Alzheimer's cause structural and functional alterations in the CA1 area of the hippocampus that can be analyzed and studied with the support of authoritative mathematical models. Finally, the definition of new computational models based on neurophysiological processes will be able to provide formal and deterministic explanations of issues currently solved with data driven models which in some cases fail to support the results obtained with appropriate theoretical arguments. Therefore, these models could constitute an excellent basic resource also in other computational areas: recognition of objects on multidimensional data; decision-making systems for non-assisted navigation in even hostile environments; prediction of economic and financial markets.

The activities exhibited highlight new approaches to computational sciences in which mathematically demonstrable models play a fundamental role in the processes of fusion and integration in heterogeneous and multidisciplinary fields of sciences and techniques in which a formal verification of the correctness of the results is required. These models improve competitiveness as they guarantee functionally provable efficiency, give a partial enhancement of basic and applied research, and promote technology transfer to investors whose interests are oriented towards solutions that are functionally supported by formally correct models.

Il Programma di ricerca sarà svolto in collaborazione con il seguente soggetto:

Ragione sociale: **Istituto di Biofisica – Consiglio Nazionale delle ricerche**

Sede legale: Via Ugo la Malfa, 153, 90146 Palermo, Italia

Rappresentante legale: Dott. Mauro Dalla Serra

L'ente sopra citato ospiterà il dottorando beneficiario della borsa finanziata sulle risorse del DM 351/2022 per n. 6 mesi (**min 6 max 12**) nel corso del dottorato.

❖ **PERIODO ALL'ESTERO:**

Il Programma di ricerca prevede un periodo all'estero di n. 6 mesi (**min 6 max 18**) presso la seguente istituzione:

IPMC/CNRS et Université Côte d'Azur, Valbonne, Francia

Si dichiara inoltre che il presente programma è conforme al principio "di non arrecare un danno significativo" (DHS) ai sensi dell'art. 17 del regolamento (UE) 2020/852 in coerenza con gli orientamenti tecnici predisposti dalla Commissione Europea (Comunicazione della Commissione Europea 2021/C58/01) e garantisce il rispetto dei principi orizzontali del PNRR (contributo all'obiettivo climatico e digitale c.d. tagging, il principio della parità di genere e l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani).