

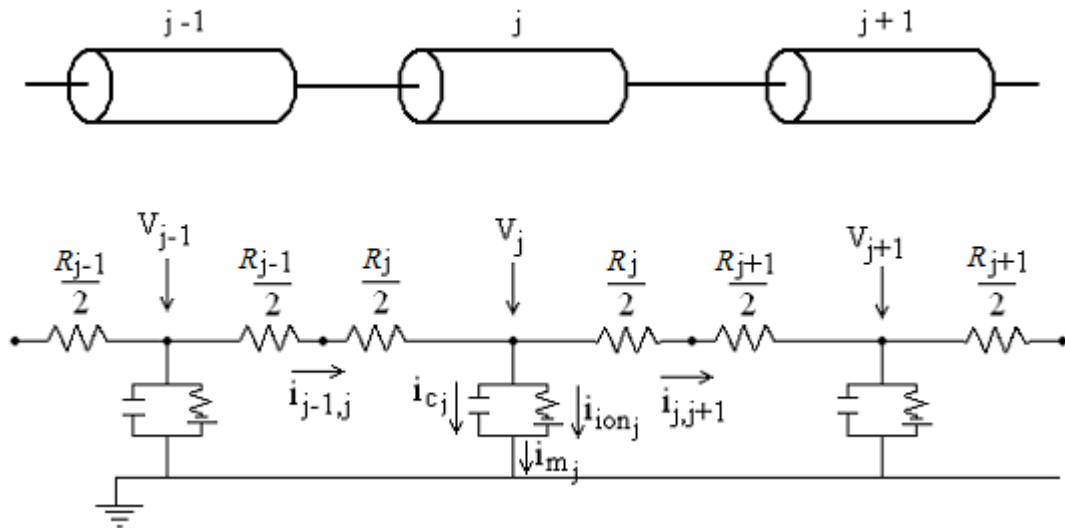
Modelagem Compartimental

O modelo do cabo unidimensional desenvolvido na aula 7 descreve o fluxo de corrente em uma árvore dendrítica passiva usando equações diferenciais parciais e condições de contorno apropriadas. Impondo-se a condição de estado estacionário, essas equações podem ser resolvidas analiticamente para uma classe particular de árvores dendríticas idealizadas que satisfazem a lei de $d^{3/2}$, ou ser resolvidas numericamente para árvores dendríticas gerais com o uso do método recursivo mostrado na aula 8. No entanto, esses algoritmos tornam-se muito complexos e computacionalmente custosos para árvores dendríticas realistas.

Para os casos mais realistas de árvores dendríticas complexas, que recebem sinapses em vários dos seus pontos e que não são passivas, permitindo a existência de potenciais de ação, costuma-se usar o método de compartimentalização desenvolvido por Rall na década de 1960.

O método de compartimentalização é um método numérico que substitui as equações diferenciais parciais contínuas dos modelos analíticos baseados na equação do cabo por um conjunto de equações diferenciais ordinárias. A hipótese básica consiste em dividir um sistema contínuo em um número de segmentos (ou compartimentos) suficientemente pequenos para que possam ser considerados como isopotenciais e espacialmente uniformes nas suas propriedades físicas. Segundo esse modelo, variações dessas propriedades (potencial de membrana, capacitância de membrana específica, resistência de membrana específica no caso de compartimentos passivos ou condutâncias iônicas específicas no caso de compartimentos ativos) podem ocorrer de um compartimento para outro, mas não existem dentro de um mesmo compartimento.

A figura a seguir ilustra o método mostrando três compartimentos cilíndricos que são suficientemente pequenos para ser considerados isopotenciais. Os três compartimentos podem ser representados pelo circuito equivalente desenhado abaixo deles.



O compartimento central, indicado por j no desenho, tem sua membrana modelada de acordo com os modelos de membrana desenvolvidos anteriormente (por exemplo, o modelo de Hodgkin-Huxley), com uma capacitância em paralelo com um resistor, que aqui representa as possíveis correntes passando pela membrana do compartimento (iônicas ou sinápticas). A corrente total de membrana passando pelo compartimento j é indicada por i_{mj} . Os compartimentos adjacentes ($j - 1$ e $j + 1$) são conectados ao compartimento j por resistências axiais R_j representando a resistência do citoplasma. Note que, mais uma vez, assumiu-se que a resistência do meio externo à célula é desprezível em relação à resistência interna à célula, de maneira que o meio externo é considerado como um elemento de circuito isotencial cujo valor de V é tomado como zero.

Aplicando a lei da corrente de Kirchoff ao nó indicado por V_j no desenho, temos que a corrente de membrana deve ser igual à corrente longitudinal que chega ao nó menos a corrente longitudinal que sai do nó,

$$i_{mj} = i_{j-1,j} - i_{j,j+1}. \quad (1)$$

Essa corrente de membrana é dada pela soma da corrente capacitiva com a corrente iônica,

$$i_{mj} = C_{m_j} \frac{dV_j}{dt} + i_{ion_j}, \quad (2)$$

onde V_j é o valor do potencial transmembrana, medido em relação ao repouso no exterior, para o compartimento j .

A corrente longitudinal pode ser escrita com o auxílio da lei de Ohm como,

$$i_{j-1,j} = \frac{V_{j-1} - V_j}{R_{j-1,j}}, \quad (3)$$

onde $R_{j-1,j}$ indica o valor da resistência axial entre os compartimentos $j - 1$ e j . Esta resistência pode ser escrita como a soma de metade da resistência axial do compartimento $j - 1$ e de metade da resistência axial do compartimento j ,

$$R_{j-1,j} = \frac{R_{j-1} + R_j}{2}.$$

Fórmulas equivalentes valem para $i_{j,j+1}$ e $r_{j,j+1}$. Desta forma, a equação (1) pode ser escrita como,

$$C_{m_j} \frac{dV_j}{dt} + i_{ion_j} = \frac{V_{j-1} - V_j}{R_{j-1,j}} - \frac{V_j - V_{j+1}}{R_{j,j+1}} + I_{inj_j}, \quad (4)$$

onde foi acrescentado um termo I_{inj_j} do lado direito para representar uma possível corrente externa injetada no compartimento j . Em termos das condutâncias, esta equação é reescrita como,

$$C_{m_j} \frac{dV_j}{dt} + i_{ion_j} = G_{j-1,j} (V_{j-1} - V_j) - G_{j,j+1} (V_j - V_{j+1}) + I_{inj_j}. \quad (5)$$

No caso em que o compartimento j é um compartimento terminal (é o primeiro ou o último compartimento de um cabo), ele tem apenas um compartimento vizinho e, portanto, apenas um dos dois termos da equação acima envolvendo o seu acoplamento com outros compartimentos deve aparecer na equação diferencial para ele.

No caso de um compartimento que se ramifica em dois (como no caso do ramo pai e dos dois ramos filhos da aula passada), deve haver três termos de acoplamento: um para o acoplamento do compartimento com o anterior e dois para o seu acoplamento com os compartimentos filhos.

Exercício: escreva as equações diferenciais equivalentes à equação (5) para os casos em que o compartimento j é o compartimento inicial de um cabo, o compartimento terminal e um compartimento que se ramifica em dois ramos filhos.

Note que a equação (5), por se referir a um compartimento, deve levar em conta a geometria do compartimento. Isso quer dizer que deve-se tomar as variáveis específicas para a membrana e multiplicá-las ou dividi-las (no caso da capacitância ou da resistência da membrana, respectivamente) pela área da superfície do compartimento (veja o exemplo mais adiante).

A determinação das condutâncias $G_{j,j'}$, que acoplam dois compartimentos vizinhos, j e j' , é dada pelo inverso da resistência sentida pela corrente longitudinal ao passar da metade de um compartimento à metade do outro. O seu cálculo depende da geometria da célula.

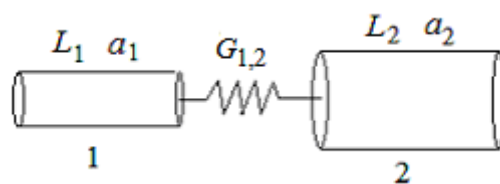
Por exemplo, no caso em que os dois compartimentos cilíndricos têm o mesmo comprimento L e o mesmo raio a , a resistência entre os seus centros é,

$$R_{j,j'} = \rho_i \frac{L}{\pi a^2}, \quad (6)$$

onde ρ_i é a resistividade do meio interno (citoplasma). Portanto, a condutância é,

$$G_{j,j'} = \frac{\pi a^2}{\rho_i L}. \quad (7)$$

Se os dois compartimentos forem cilindros com comprimentos e raios diferentes, como na figura abaixo, $R_{j,j'}$ é dada pela média das duas resistências:

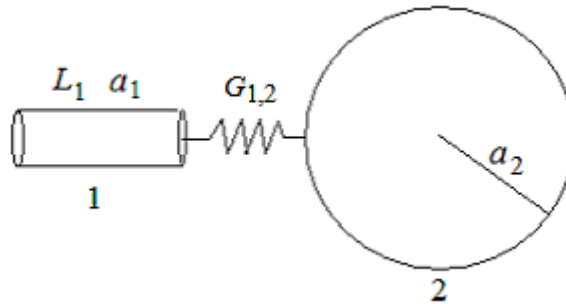


$$R_1 = \rho_i \frac{L_1}{\pi a_1^2} \quad \text{e} \quad R_2 = \rho_i \frac{L_2}{\pi a_2^2} \Rightarrow R_{1,2} = \frac{R_1 + R_2}{2} = \frac{\rho_i}{2\pi} \left(\frac{L_1}{a_1^2} + \frac{L_2}{a_2^2} \right),$$

e,

$$G_{1,2} = \frac{2\pi(a_1 a_2)^2}{\rho_i (L_1 a_2^2 + L_2 a_1^2)}. \quad (8)$$

Já se um dos compartimentos for um cilindro e o outro for uma esfera, como no caso da junção entre um dendrito e um soma (veja a figura abaixo), usa-se a resistência do cilindro para modelar a resistência do acoplamento:



$$R_{1,2} = R_1 = \rho_i \frac{L_1}{\pi a_1^2} \Rightarrow G_{1,2} = \frac{\pi a_1^2}{\rho_i L_1}. \quad (9)$$

Exemplo: Vamos considerar dois compartimentos cilíndricos com comprimentos e raios diferentes, como na figura acima. Vamos considerar que as variáveis específicas de membrana são idênticas para os dois compartimentos e que eles não têm canais iônicos ativos, mas têm correntes de vazamento passivas com o mesmo potencial de reversão.

Neste caso, as equações diferenciais que descrevem o comportamento dos dois compartimentos são:

$$C_{m_1} \frac{dV_1}{dt} = G_{1,2}(V_2 - V_1) - G_{V_1}(V_1 - E_V),$$

e

$$C_{m_2} \frac{dV_2}{dt} = G_{1,2}(V_1 - V_2) - G_{V_2}(V_2 - E_V).$$

Nestas equações, C_{m_i} , $i = 1,2$, descreve a capacitância do compartimento (em μF), $G_{1,2}$ descreve a condutância axial entre os dois compartimentos (em mS) e G_{V_i} , $i = 1,2$, descreve a condutância da membrana do compartimento (em mS).

Suponhamos que sejam conhecidas a capacitância específica da membrana, c_m (em $\mu\text{F}/\text{cm}^2$), a resistência específica da membrana, r_m (em $\Omega.\text{cm}^2$) e a resistividade do meio interno, ρ_i (em $\Omega.\text{cm}$), necessária para o cálculo de $G_{1,2}$ conforme a equação (8). Vamos também supor que o compartimento 2 tenha área superficial maior que a do compartimento 1: $A_2 = 2\pi a_2 L_2 > A_1 = 2\pi a_1 L_1$.

Desta forma, podemos escrever,

$$c_m A_1 \frac{dV_1}{dt} = G_{1,2} (V_2 - V_1) - \left(\frac{A_1}{r_m} \right) (V_1 - E_V).$$

e

$$c_m A_2 \frac{dV_2}{dt} = G_{1,2} (V_1 - V_2) - \left(\frac{A_2}{r_m} \right) (V_2 - E_V).$$

Dividindo ambos os lados das equações acima pelas respectivas áreas superficiais, obtemos

$$c_m \frac{dV_1}{dt} = \frac{G_{1,2}}{A_1} (V_2 - V_1) - \frac{1}{r_m} (V_1 - E_V),$$

e

$$c_m \frac{dV_2}{dt} = \frac{G_{1,2}}{A_2} (V_1 - V_2) - \frac{1}{r_m} (V_2 - E_V).$$

As duas equações são praticamente idênticas, à exceção dos termos de acoplamento entre os compartimentos (se houvesse canais iônicos ativos, com densidades de canais e potenciais de reversão diferentes para os dois compartimentos, os outros termos também seriam diferentes).

O importante a ser notado aqui é que, como $A_2 > A_1$, o efeito do compartimento 1 sobre o 2 é *menor* que o efeito do compartimento 2 sobre o 1. Compartimentos grandes têm grandes efeitos sobre compartimentos pequenos e compartimentos pequenos têm pequenos efeitos sobre compartimentos grandes.

Este resultado tem conseqüências mais gerais que as relacionadas à modelagem compartimental. Em geral, dendritos têm áreas superficiais maiores que as dos corpos somáticos dos neurônios. Isso explica porque quando o soma emite um potencial de ação há pouca propagação de potencial pelos dendritos (a menos que os dendritos tenham canais ativos).

A corrente iônica, i_{ion_j} , na equação (5) pode ser composta por três tipos básicos de termos, descrevendo: (i) canais iônicos passivos; (ii) canais iônicos ativos; e (iii) canais sinápticos. Os termos para canais passivos são do tipo da corrente de vazamento do modelo de Hodgkin-Huxley,

$$i_{vaz_j} = g_{V_j} A_j (V_j - E_{V_j}) \quad (10)$$

Os termos para canais ativos são do tipo,

$$i_{at_j} = \bar{g}_{at_j} A_j m_j^r(V_j, t) h_j^s(V_j, t) (V_j - E_{at_j}), \quad (11)$$

onde as variáveis de ativação e inativação, m_j e h_j , são descritas por equações diferenciais apropriadas.

Observe que nas equações (10) e (11) as condutâncias específicas g_V e g_{at} foram multiplicadas pela área superficial A do compartimento, para converter para as respectivas condutâncias totais do compartimento. Isto tem que ser feito para deixar estas equações compatíveis com a equação (5).

A modelagem de sinapses será vista na próxima aula. Para nossos objetivos aqui, basta levar em conta que, assim como outros elementos neuronais, sinapses podem ser modeladas de várias maneiras e com diferentes níveis de detalhe. A opção de modelagem mais usada em modelos compartimentais consiste em tratar uma sinapse da mesma maneira que se trata um canal iônico, como uma resistência ôhmica ligada em série com uma bateria.

Segundo este tipo de modelagem, uma corrente sináptica é modelada pela equação,

$$i_{sin_j} = g_{sin_j} A_j s_j(t) (V_j - E_{sin_j}), \quad (12)$$

onde a condutância sináptica depende apenas do tempo, mas não da voltagem, e é dada pelo produto de três termos: a condutância específica máxima da sinapse, g_{sin_j} , a área do compartimento, A_j , e um termo dependente do tempo, $s_j(t)$, que representa a fração de canais sinápticos abertos em um dado tempo. E_{sin_j} é o potencial de reversão para a corrente sináptica. Em geral, a função $s(t)$ é modelada por uma função chamada de função alfa,

$$s(t) = \frac{t}{t_{pico}} e^{-t/t_{pico}}, \quad (13)$$

onde t_{pico} é o tempo que ela leva para atingir o pico. Em alguns casos, costuma-se usar uma variação dessa fórmula composta pela soma de duas exponenciais.

Combinando as equações (10), (11) e (12), podemos escrever a corrente iônica para o compartimento j como,

$$\begin{aligned} i_{ion_j} &= g_{V_j} A_j (V_j - E_{V_j}) + \bar{g}_{at_j} A_j m_j^r(V_j, t) h_j^s(V_j, t) (V_j - E_{at_j}) + g_{sin_j} A_j s_j(t) (V_j - E_{sin_j}) \\ &= G_{V_j} (V_j - E_{V_j}) + \bar{G}_{at_j} m_j^r(V_j, t) h_j^s(V_j, t) (V_j - E_{at_j}) + G_{sin_j} s_j(t) (V_j - E_{sin_j}) \end{aligned}$$

o que faz que a equação (5) para o compartimento j possa ser escrita como,

$$\begin{aligned} C_{m_j} \frac{dV_j}{dt} &= G_{j-1,j} V_{j-1} - \left(G_{V_j} + \bar{G}_{at_j} m_j^r(V_j, t) h_j^s(V_j, t) + G_{sin_j} s_j(t) + G_{j-1,j} + G_{j,j+1} \right) V_j \\ &\quad + G_{j,j+1} V_{j+1} + G_{V_j} E_{V_j} + \bar{G}_{at_j} m_j^r(V_j, t) h_j^s(V_j, t) E_{at_j} + G_{sin_j} s_j(t) E_{sin_j} + I_{inj_j}. \end{aligned} \quad (14)$$

Cada compartimento j em que a célula é subdivida obedece a uma equação diferencial como a acima. Desta forma, uma célula que é subdividida em N compartimentos é descrita por um sistema de N equações diferenciais de primeira ordem acopladas. Esse sistema pode ser escrito na forma matricial como,

$$\dot{\vec{V}} = A\vec{V} + \vec{b}, \quad (15)$$

onde \vec{V} é um vetor coluna cujas componentes são as voltagens dos N compartimentos, $\dot{\vec{V}}$ é a derivada temporal de \vec{V} , A é a matriz dos coeficientes que multiplicam a voltagem de um compartimento e de seus dois vizinhos (note que A é uma matriz tridiagonal) e \vec{b} é um vetor coluna contendo os termos que envolvem os potenciais de reversão e a corrente injetada.

No caso em que as condutâncias são todas passivas, $G_{at_j} = 0$ e o sistema descrito por (15) torna-se um sistema linear que pode ser resolvido analiticamente por métodos da Álgebra Linear. Em tal caso, a solução para cada um dos compartimentos (V_j para $j = 1, \dots, N$) pode ser escrita como uma soma de N exponenciais decrescentes.

Para o caso completo em que existem condutâncias ativas, o sistema tem que ser resolvido por métodos numéricos em que as equações diferenciais são transformadas em equações de diferenças finitas. Como a matriz A é tridiagonal e, portanto, esparsa, os métodos numéricos usados se baseiam em algoritmos para matrizes esparsas que armazenam e manipulam apenas os termos não-nulos. O uso de tais métodos aumenta a eficiência das computações e permite a solução de sistemas bastante grandes de equações. Maiores detalhes sobre os métodos numéricos usados na modelagem neural podem ser encontrados no artigo de Mascagni e Sherman (2001) listado na Bibliografia.

Quando se trata de resolver numericamente um sistema de equações como o acima, há duas abordagens que podem ser usadas. A primeira é escrever o programa computacional pessoalmente e a segunda é usar algum pacote ou programa especificamente desenhado para a solução desse tipo de sistema.

A primeira oferece mais liberdade ao programador para personalizar o programa de acordo com o seu interesse, o que pode resultar em um programa mais enxuto e rápido. A segunda, embora não seja tão eficiente em termos de custo computacional, oferece a vantagem de poder ser usada para modelar diferentes tipos de neurônios (ou redes de neurônios) alterando-se apenas alguns parâmetros ou escolhendo-se algumas opções, o que permite ao modelador usar seu tempo mais para interpretar os resultados do que para escrever e depurar programas.

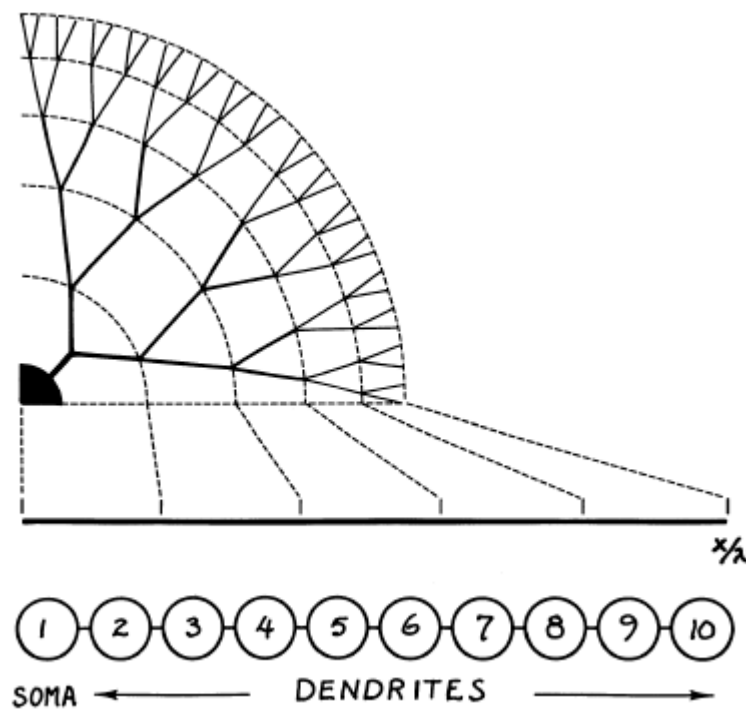
Caso se opte pelo uso de algum pacote pronto, é fundamental que o modelador certifique-se de que entende as hipóteses e restrições inerentes à abordagem compartimental, assim como as limitações do algoritmo numérico no qual o pacote se baseia. É também crucial ser muito cuidadoso e criterioso na escolha dos parâmetros passivos e ativos de cada compartimento. Caso contrário, corre-se o risco de construir simulações inválidas cujos resultados nada tenham a ver com a realidade.

Dentre os vários pacotes de programas de domínio público existentes para a modelagem computacional de neurônios e redes de neurônios (os chamados *neuro-simuladores*), os dois mais populares são o GENESIS (Bower e Beeman, 1997) e o NEURON (Carnevale e Hines, 2006). Esses dois pacotes se baseiam no método de compartimentalização de Rall para a modelagem de neurônios e permitem ao usuário escolher entre diferentes algoritmos, implementados por rotinas otimizadas, para resolver as equações. Ademais, eles possuem interfaces gráficas amigáveis para representar e manipular as estruturas modeladas.

No caso da modelagem de um neurônio individual pela técnica de compartimentalização, a entrada típica para um neuro-simulador é um arquivo que representa a morfologia do neurônio, codificando as dimensões físicas e as localizações de todos os compartimentos, assim como os parâmetros biofísicos (elétricos e químicos) que caracterizam as estruturas modeladas. Esse arquivo é lido pelo neuro-simulador, que gera um sistema de equações diferenciais como o sistema (15) e o resolve numericamente para algum tipo de estímulo (por exemplo, uma corrente injetada ou uma sinapse feita em um determinado compartimento). Para maiores detalhes sobre os métodos de construção de modelos compartimentais biologicamente realistas para células nervosas, recomenda-se a leitura do artigo de Segev e Burke (2001) listado na Bibliografia.

Para terminar esta aula, vamos apresentar um dos primeiros resultados obtidos por Rall (1964) com o uso da técnica de compartimentalização. O modelo estudado por Rall consiste de uma seqüência composta por 10 compartimentos passivos idênticos.

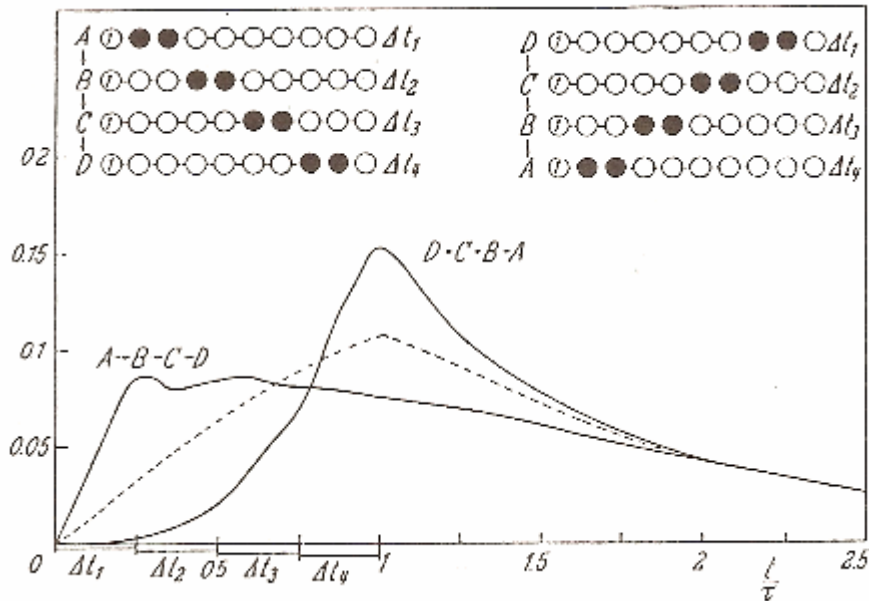
Como eles são todos iguais, o modelo pode ser considerado como uma versão compartimental de um modelo de cilindro equivalente para um neurônio. O compartimento 1 representa o soma do neurônio, o compartimento 2 representa os troncos de todas as árvores dendríticas desse neurônio, e os compartimentos de 3 a 10 representam pedaços da árvore dendrítica com distâncias eletrotônicas crescentes em relação ao soma. A figura a seguir (modificada de um artigo de Rall (1967) e reproduzida no artigo de Rall e Agmon-Snir (2001) listado na Bibliografia) ilustra o modelo.



Cada compartimento passivo foi modelado por uma equação como (5) com uma corrente de vazamento dada por (10). Os parâmetros originais usados por Rall podem ser obtidos no *reprint* do seu artigo de 1964, contido no livro em sua homenagem editado por Segev *et al.* (1995) listado na Bibliografia.

Rall usou o modelo para estudar o efeito do padrão espaço-temporal de estimulação sináptica recebido pelo dendrito (compartimentos 2-10) sobre o potencial no soma (compartimento 1). Duas seqüências de sinapses foram simuladas por Rall. Na primeira, as sinapses começavam pelos compartimentos mais próximos do soma e iam se afastando dele; na segunda, a seqüência era invertida e as sinapses começavam pelos compartimentos mais distantes do soma e iam se aproximando dele.

Cada sinapse era modelada pela injeção de pulsos de corrente constante de duração Δt em um par de compartimentos vizinhos. Os pares de compartimentos foram denominados de A (compartimentos 2 e 3), B (compartimentos 4 e 5), C (compartimentos 6 e 7) e D (compartimentos (8 e 9), de maneira que a seqüência que se afasta do soma é A-B-C-D e a que se aproxima do soma é D-C-B-A. A figura a seguir (retirada do artigo de Rall e Agmon-Snir (2001) listado na Bibliografia) ilustra os dois casos.

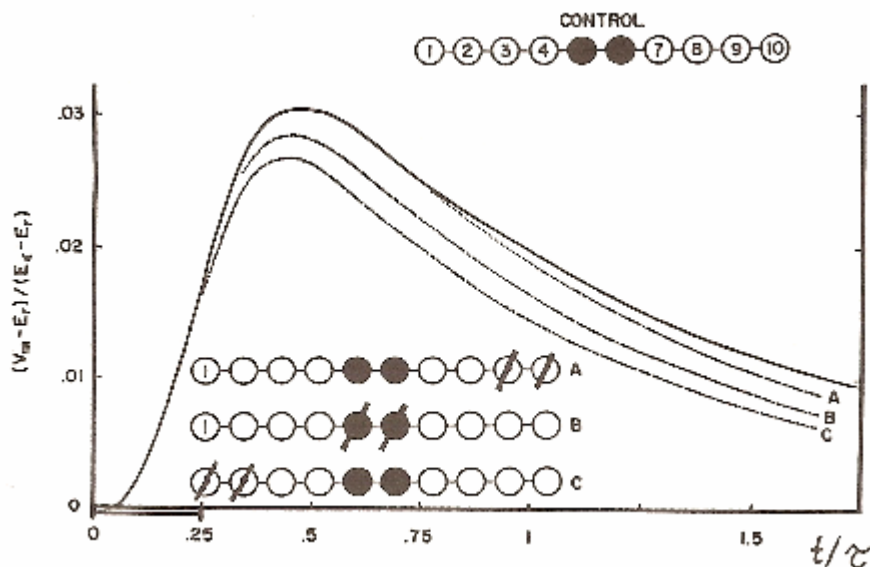


A figura acima mostra que os dois padrões espaço-temporais de entradas sinápticas têm efeitos completamente distintos sobre o potencial somático e que um neurônio com limiar de disparo um pouco acima de 0,1 na escala normalizada do gráfico poderia distingui-los, emitindo um disparo para o padrão D-C-B-A, mas não para o padrão A-B-C-D. Um neurônio desse tipo poderia ser usado para implementar um detector de movimento (da direita para a esquerda ou da esquerda para a direita), desde que as entradas sinápticas venham de receptores sensoriais arranjados convenientemente.

Além de poder ser separados por um limiar, os perfis de potencial somático gerados pelos dois padrões espaço-temporais são bem distintos um do outro. O padrão A-B-C-D produz um rápido aumento no potencial que depois se mantém em um patamar sublimiar por um longo período. Pode-se dizer que o padrão A-B-C-D coloca o neurônio em um estado de “prontidão para disparar”, pois uma outra entrada que gere um pequeno aumento no potencial o faria superar o limiar e emitir um disparo.

Já o padrão D-C-B-A produz um aumento transiente na voltagem, com um aumento retardado em relação ao primeiro, mas com um pico mais pronunciado.

Outro estudo feito por Rall em 1964 investigou o papel da localização de sinapses inibitórias persistentes e de intensidade moderada sobre a despolarização somática provocada por uma sinapse excitatória no meio do dendrito. A figura a seguir (também retirada do já citado artigo de Rall e Agmon-Snir (2001)) ilustra os resultados obtidos.



Uma sinapse excitatória (chamada de controle na figura) no meio da cadeia de compartimentos foi simulada pela aplicação de pulsos quadrados de corrente despolarizante (de duração igual a $0,25\tau$, onde τ é a constante de tempo da membrana) sobre os compartimentos 5 e 6. A curva sem rótulo na figura mostra a variação temporal da despolarização no soma provocada por essa sinapse. As curvas indicadas por A, B e C mostram o efeito sobre essa despolarização de três sinapses inibitórias aplicadas em localizações diferentes da cadeia de compartimentos (indicadas por traços cortando os compartimentos). Essas sinapses inibitórias foram modeladas por correntes hiperpolarizantes de valor moderado e mantidas constantes por toda a duração da simulação, aplicadas sobre os pares de compartimentos mostrados na figura. Para a curva A, a localização da sinapse inibitória era mais distante do soma do que a sinapse excitatória. Esta não conseguiu reduzir a despolarização controle provocada no soma.

Para as curvas B e C, a posição da sinapse inibitória era, respectivamente, a mesma que a da sinapse excitatória e mais próxima do soma do que a sinapse excitatória. As duas conseguiram reduzir a amplitude da despolarização controle provocada no soma.

Esses resultados demonstram a importância da localização de uma sinapse inibitória em relação a uma sinapse excitatória. Uma sinapse inibitória é eficaz (em inibir a célula) quando feita na mesma posição que uma sinapse excitatória ou mais perto do soma do que a sinapse excitatória. Já quando ela é feita em um sítio mais distante do soma do que a sinapse excitatória seu efeito é praticamente nulo.

A partir desses resultados, Rall pôde concluir que uma sinapse inibitória feita sobre o soma é inespecífica, pois ela é eficaz em inibir sinapses excitatórias localizadas em qualquer ponto da árvore dendrítica da célula. Por outro lado, uma sinapse inibitória feita sobre uma posição qualquer da árvore dendrítica é mais específica, pois só consegue inibir sinapses excitatórias feitas na mesma posição ou em regiões mais distantes do soma do que ela.

Bibliografia:

- Bower, J.M. and Beeman, D., *The Book of GENESIS: exploring realistic neural models with the GEneral NEural Simulation System*, 2nd edition. Telos, New York, 1997.
- Carnevale, N.T. and Hines, M.L., *The NEURON Book*. Cambridge University Press, Cambridge, 2006.
- Mascagni, M.V. and Sherman, A.S., Numerical methods for neuronal modeling. In: Koch, C. and Segev, I., *Methods in Neuronal Modeling: from ions to networks*. (2nd Ed.), MIT Press, Cambridge, MA, 1998. Chapter 14, pp. 569-606.
- Rall, W. and Agmon-Snir, H., Cable theory for dendritic neurons. In: Koch, C. and Segev, I., *Methods in Neuronal Modeling: from ions to networks*. (2nd Ed.), MIT Press, Cambridge, MA, 1998. Chapter 2, pp. 27-92.
- Segev, I, Rinzel, J. And Shepherd, G. M., *The Theoretical Foundation of Dendritic Function: selected papers of Wilfrid Rall with commentaries* MIT Press, Cambridge, MA, 1995.
- Segev, I. and Burke, R.E., Compartmental models of complex neurons. In: Koch, C. and Segev, I., *Methods in Neuronal Modeling: from ions to networks*. (2nd Ed.), MIT Press, Cambridge, MA, 1998. Chapter 3, pp. 93-136.

Páginas na internet:

- <http://genesis-sim.org/> (GENESIS)
- <http://genesis-sim.org/GENESIS/> (página antiga do GENESIS)
- <http://www.genesis-sim.org/GENESIS/bog/bog.html> (Livro do GENESIS)
- <http://www.neuron.yale.edu/neuron/> (NEURON)
- <http://www.neuroconstruct.org/> (neuroConstruct)
- <http://senselab.med.yale.edu/modeldb/> (ModelDB)
- <http://www.neuroml.org/> (NeuroML)
- <http://neuromorpho.org/neuroMorpho/index.jsp> (NeuroMorpho)
- <http://krasnow.gmu.edu/cn3/L-Neuron/index.htm> (L-Neuron)