

Chap A : Modélisation des Systèmes Neuronaux

I. Introduction

Nous assistons depuis quelques années à un développement important de concepts et méthodes utilisant les outils informatiques pour comprendre comment fonctionnent les systèmes neuronaux. Les résultats expérimentaux, de plus en plus nombreux, exigés par une connaissance détaillée au niveau physiologique, s'avèrent en fait insuffisants pour avoir une compréhension suffisante des mécanismes cérébraux.

La modélisation s'impose alors comme un outil indispensable pour l'expérimentateur. Ainsi est apparue depuis quelques années une nouvelle discipline appelée Neurosciences Computationnelles. On peut estimer que l'approche modélisatrice peut être une aide importante dans l'étude de la façon avec laquelle le système nerveux fonctionne.

Les informations expérimentales, qui ne sont plus collectées pour analyser seulement la structure du système, sont analysées dans ce nouveau cadre pour tenter d'interpréter les aspects fonctionnels. Ainsi, l'interaction entre l'expérience et la modélisation sur ordinateur devient elle de plus en plus active.

Ce cours est une introduction à l'utilisation du progiciel Genesis (General Neural Simulation System) qui a été développé par James M. Bower et David Beeman (Californian Institute of Technology) et qui s'inscrit dans cette démarche. Il est inspiré du livre de ces auteurs : *The book of Genesis*, Springer Verlag, 1995. On distinguera deux parties.

Dans un premier temps, on décrira quelques exemples de programmes qui serviront de guides. Des neurones isolés ainsi que des systèmes en interactions seront alors considérés. Chaque chapitre, dans cette partie, sera composé d'une présentation des bases théoriques nécessaires à la compréhension du programme.

Ces questions pourront être également étudiées dans des livres d'introduction à la Neurosciences (voir par exemple : H. Tuckwell, *Introduction to Theoretical Neurobiology*, Cambridge University Press).

Associées à cette présentation des principes de base neurobiologiques, ces chapitres introduisent également des concepts généraux de la modélisation elle-même. Il ne sera pas nécessaire de posséder des connaissances spéciales dans la programmation sur ordinateur pour réaliser ces simulations.

L'approche cependant nécessitera d'avoir un bon contrôle sur la nature des

résultats obtenus, par exemple tel comportement ou tel autre n'est il pas simplement dû à un pas d'intégration numérique suffisamment petit, ou bien tel système ne fonctionne t'il pas de manière équivalente avec des constituants plus simples, etc..

Dans une deuxième partie, Genesis sera présenté comme un langage de programmation pour la simulation neuronale. En fait, les mêmes thèmes que dans la première partie seront abordés.

Chaque chapitre permettra de modifier et construire les simulations effectuées dans le chapitre précédent, permettant de considérer des systèmes de plus en plus élaborés.

Ceci est rendu possible par l'organisation en modules de Genesis. Alors, il sera possible de modifier les exemples de la première partie et les utiliser comme point de départ pour de nouvelles simulations.

II. La notion de compartiment

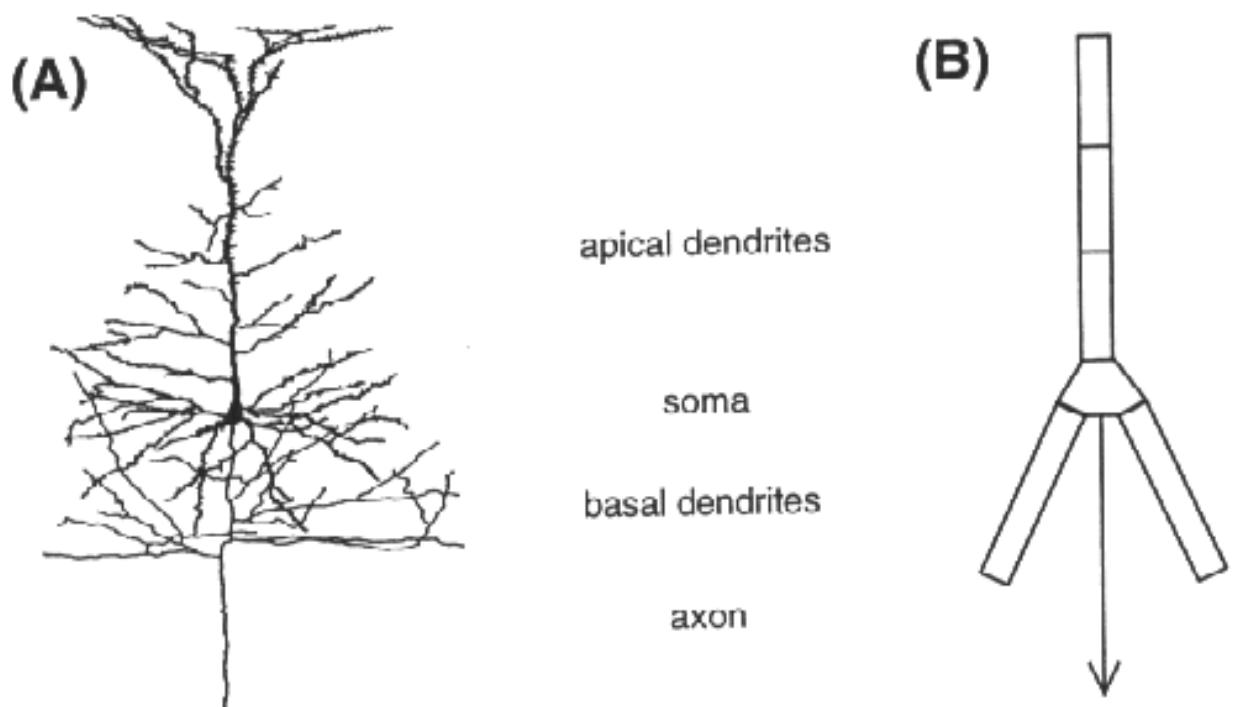
II.1. Modéliser des neurones

La figure ci-dessous montre une cellule pyramidale telle qu'elle aurait pu être dessinée par Ramon y Cajal. Nous voudrions modéliser cette cellule, aussi bien en tant que cellule isolée que faisant partie d'un ensemble de neurones en interaction. Cette figure montre la structure en forme d'arbre des dendrites, ces dernières recevant des entrées synaptiques d'autres neurones.

Des canaux ioniques synaptiquement activés dans les dendrites créent des potentiels postsynaptiques qui, nous le supposons ici pour raison de simplicité, sont propagés de manière passive vers le soma où des canaux ioniques potentiels dépendants peuvent éventuellement créer des potentiels d'action.

Dans la plupart des cas, ces canaux sont concentrés près de la base du soma dans la région appelée zone de hillock, près de l'axone. Le long axone, au bas de la figure, permet la propagation des potentiels d'action vers les branches terminales qui forment synapses avec d'autres neurones.

Dans certains cas, les neurones peuvent avoir des canaux ioniques potentiel dépendants dans leurs dendrites. Ceci, non seulement complique leurs propriétés électriques, mais entraîne une dynamique plus complexe des neurones.



II.2. L'approche compartimentale

Afin de modéliser le neurone et ses propriétés électriques, la méthode la plus simple consiste à le diviser en un nombre fini de compartiments anatomiques interconnectés. La figure ci dessus montre un modèle simple où le neurone est divisé en plusieurs compartiments dendritiques, un soma et un axone.

Le comportement électrique de chaque compartiment est ensuite régi par des équations décrivant un circuit électrique équivalent (voir plus loin), en tenant compte des interactions entre les compartiments. Dans ce type de modèle compartimental, chaque compartiment doit être suffisamment petit pour que le potentiel puisse y être considéré comme uniformément réparti.

Il se peut que le modèle doive être constitué d'un très grand nombre de compartiments pour reproduire correctement les résultats expérimentaux. Par exemple, des simulations récentes de cellules de Purkinje, ont nécessité 4 à 5 milliers de compartiments et 8 milliers de canaux ioniques. Une schématisation du modèle apparaît sur la figure suivante.



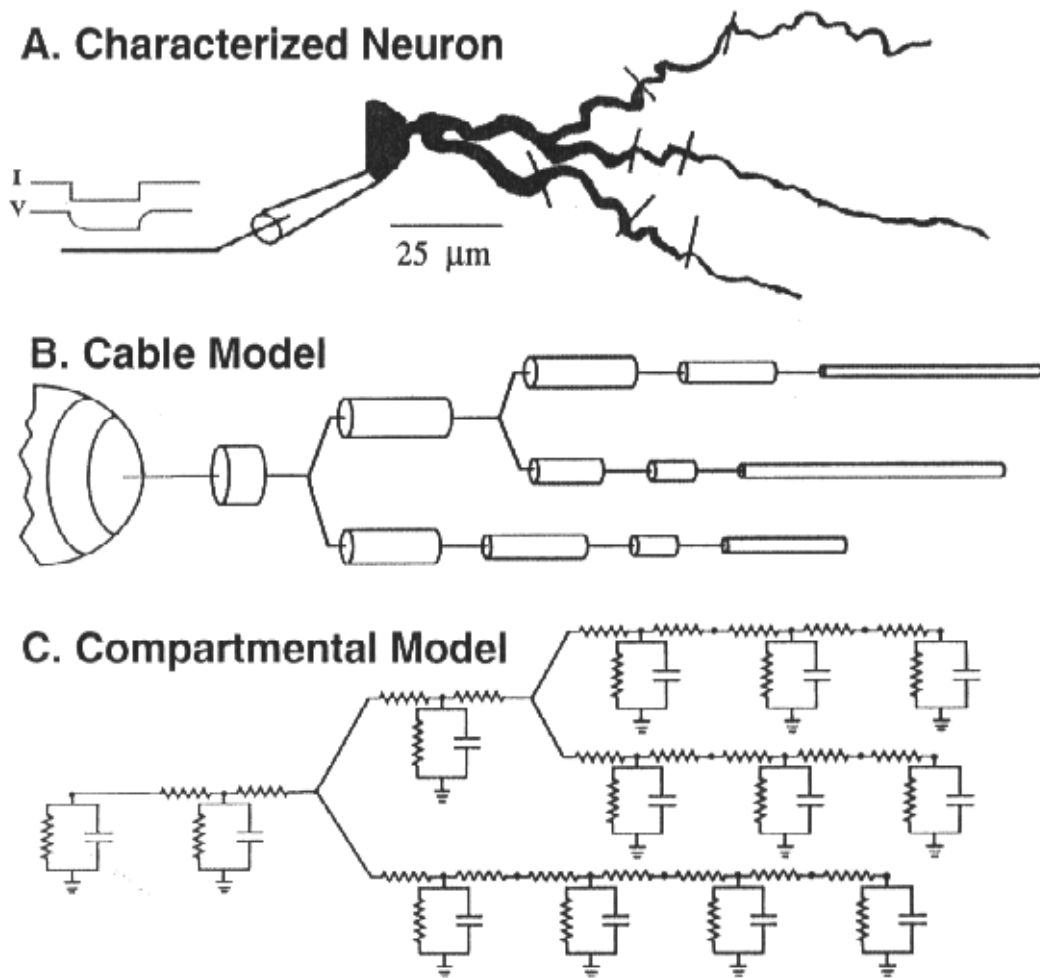
II.3. Les systèmes cylindriques équivalents

Dans certains cas, il peut être judicieux de modéliser les neurones avec un nombre restreint de compartiments avec des potentiels non uniformément répartis.

Des modèles de ce type peuvent être utiles pour étudier les propriétés électriques de base des cellules ou bien pour considérer des réseaux de neurones de petite taille.

Des systèmes de ce genre qui possèdent certaines propriétés particulières (comme la loi en puissance $3/2$ pour les variations des rayons des cylindres dendritiques dans la théorie de Rall, voir plus loin) et qui de plus ne possèdent pas de conductances actives (cad pas de canaux potentiel dépendants) peuvent être transformés en des systèmes équivalents plus simples.

Par exemple, une structure complexe dendritique avec branchements peut être ramenée à un seul câble dendritique linéaire. Cependant, en général, quand la complexité de la physiologie ou de l'anatomie du neurone augmente, il sera nécessaire de développer le modèle multicompartemental.



II.4. Modèles avec un seul ou un petit nombre de compartiments

Dans le cas où un grand nombre de neurones doivent être disposés dans un réseau, les capacités de résolution numérique nécessitent de modéliser les neurones avec un seul compartiment ou bien avec un petit nombre de tels compartiments.

Par exemple, une simulation avec Genesis du cortex olfactif utilise un réseau de 4500 neurones constitués de cellules pyramidales semblables à celles de la figure ci dessus.

De tels modèles simplifiés de neurones peuvent ainsi reproduire correctement des résultats expérimentalement observés.

Autre exemple : un neurone monocompartimental dans un réseau de taille restreinte pourra reproduire le comportement de certains “pacemaker” chez les invertébrés.

D'autre part, et à contrario, il se peut que de nombreuses et importantes “opéra-

tions ” soient réalisées dans le système dendritique complexe de certains neurones. Dans ce cas, il faudra avoir recours à des modèles comportant un grand nombre de compartiments.

III. Circuit équivalent d’un seul compartiment

On décrit à présent, avec plus de détail, les bases de la modélisation compartimentale. Ceci doit être considéré comme une introduction très sommaire de la modélisation neuronale et sera revu plus loin.

Les membranes neuronales se comportent comme des circuits électriques avec capacitance, résistance (ou conductance) source de tension. Ces propriétés constituent ce qu’il est d’usage d’appeler les *propriétés passives* qui sont responsables de la façon avec laquelle les impulsions électriques se répartissent le long de l’arbre dendritique.

L’introduction à la modélisation neuronale nécessite l’étude des propriétés passives. Par la suite, les *propriétés actives* liées aux conductances ioniques potentiellement dépendantes seront introduites. Si les propriétés passives ne sont pas correctement prises en compte, des résultats incorrects peuvent être obtenus après l’introduction des conductances actives.

La figure ci dessous montre le circuit électrique équivalent d’un compartiment neuronal de base. Ici, V_m représente le potentiel membranaire, ou le potentiel à l’intérieur d’un compartiment relativement au potentiel du milieu externe à la cellule (dépolariation).

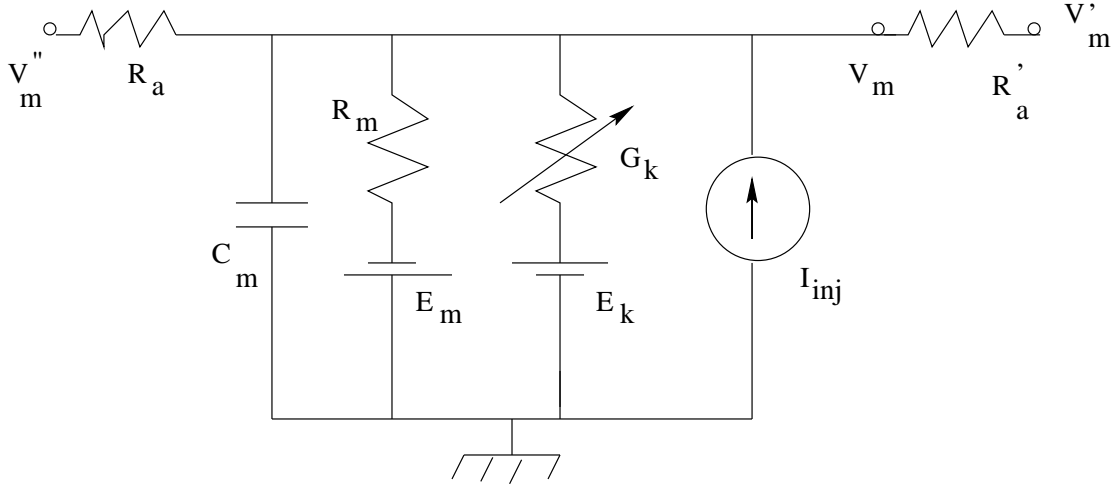
Le symbole “masse” (électrique) au bas de la figure représente un point de ce milieu externe, qui est pris comme potentiel zéro de référence. Puisque les solutions conductrices ioniques externe et internes à la cellule sont séparées par la membrane cellulaire, le compartiment se comporte comme un condensateur.

Celui ci se charge et se décharge par les courants entrant et sortant du compartiment. Ces courants peuvent provenir des compartiments adjacents ou bien du passage des ions à travers des canaux présents dans la membrane cellulaire, ou bien encore d’injection à l’aide d’électrodes introduites dans la cellule.

Le potentiel membranaire apparaît à travers la membrane (ddp transmembranaire) de capacitance C_m et peut créer un courant entrant ou sortant du compartiment (à gauche) à travers la résistance axiale R_a quand il y a une différence de potentiel non nulle $V_m - V_m''$ entre le potentiel du compartiment considéré et celui du compartiment qui lui est adjacent.

De la même façon, il peut apparaître un courant sur la droite à travers la

résistance axiale R'_a (qui peut être différente de R_a).



La conductance G_k , représente la conductance *variable* spécifique d'un type d'ions qui procure aux neurones leurs propriétés particulières (systèmes “tout ou rien”, à seuil). Par convention, on traite de conductance et non de résistance ici. L'unité de conductance est le *siemens* (inverse d'Ohm).

Les différences de concentration ionique entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule entraînent l'apparition d'une pression dite osmotique qui tend à entraîner les ions le long du gradient de concentration.

Le déplacement de charges crée une différence de potentiel qui entraîne un flot opposé à ce mouvement. Le potentiel membranaire pour lequel il résulte un courant ionique nul, pour un type d'ion, est le *potentiel d'équilibre* E_k (ou d'inversion ou de Nernst) de ce type représenté par une pile en série avec la conductance G_k .

En l'absence d'entrée synaptique, de courant injecté, ou de création de potentiels d'action spontané, V_m va tendre rapidement vers une *valeur de repos* E_{repos} (E_{rest} en anglais), qui est généralement comprise entre $-40mV$ et $-100mV$. Cette valeur est déterminée par la condition que le courant total ionique soit nul à travers la membrane.

L'autre résistance apparaissant sur ce schéma et la pile reliant l'intérieur et l'extérieur de la cellule représente l'effet combiné de canaux passifs (principalement de type chloride) ayant une conductance fixe. La résistance R_m est la résistance membranaire (la conductance $G_{liaison} = \frac{1}{R_m}$ est appelée conductance de liaison).

Le potentiel d'équilibre associé à ces ions E_m est généralement proche du potentiel de repos E_{repos} . Finalement, la source de courant I_{inj} représente une éventuelle injection de courant à l'aide d'une électrode introduite dans le compartiment.

On peut alors calculer le potentiel V_m en utilisant une équation différentielle qui exprime le fait que le courant total à travers le condensateur (de capacitance C_m) est donné par $C_m \frac{dV_m}{dt}$, d'où, à l'aide du schéma, en sommant sur les divers espèces ioniques présentes,

$$(E) \quad C_m \frac{dV_m}{dt} = \frac{(E_k - V_m)}{R_m} + \sum_k [(E_k - V_m) G_k] + \frac{(V_m' - V_m)}{R_a'} + \frac{(V_m'' - V_m)}{R_a''} + I_{inj}$$

La convention de signe utilisée ici (convention des physiologistes) définit comme courant ionique positif à travers des canaux, un courant qui entraîne un flot de charges positives vers l'*intérieur* du compartiment.

La conductance G_k , pour l'espèce k , variable dans le temps, résulte à un instant donné de l'ouverture et de la fermeture d'un grand nombre de canaux. C'est une valeur moyenne d'un processus s'effectuant, à l'échelle d'un canal, de manière aléatoire.

On résout alors l'équation (E) numériquement, à l'aide de l'ordinateur, pour chaque compartiment, d'où la nécessité de résoudre un système d'équations couplées. La question de la dépendance des conductances G_k par rapport au potentiel, au temps ou aux entrées synaptiques doit être également abordée .

III. Connexions axonales, synapses

Un des modes de communication entre neurones est dénommé synapse chimique. Dans ce cas, un potentiel d'action entraîne la libération d'un neurotransmetteur à partir d'un terminal présynaptique situé en périphérie d'une branche axonale.

Celui ci diffuse à travers un étroit passage vers la jonction postsynaptique (habituellement située sur une dendrite), entraînant un accroissement de conductance pour un ensemble donné de canaux ioniques qui sont sensibles à ce neurotransmetteur.

Des connexions synaptiques peuvent également apparaître entre deux dendrites ou entre deux axones.

Habituellement, un axone est traité comme un câble pour lequel un délai existe pour la propagation d'un potentiel d'action, bien qu'il puisse être modélisé comme une série de compartiments, si la propagation axonale doit être connue en détail.

Dans la plupart des cas, les changements s'opérant dans la conductance du

canal postsynaptique est une fonction simple du temps qui peut être exprimée en termes de résultats expérimentaux.

En conséquence, nous n’aurons pas à modéliser en détail le processus de libération de neurotransmetteur présynaptique, sa capture par les récepteurs postsynaptiques, et la façon avec laquelle la membrane postsynaptique est affectée par ce mécanisme. La fonction en question est appelée *fonction alpha*, qui sera introduite plus précisément plus loin.

Evidemment, à chaque synapse est associée une amplitude (certains disent un “poids”) qui traduit en fait le nombre, variable d’une synapse à l’autre, de canaux impliqués dans la connexion.

Ces “poids” peuvent varier suivant certaines circonstances. On considèrera une classe de récepteurs, dénommée récepteurs potentiel dépendants NMDA, pour lesquels il a été montré des capacités particulières de modification dans les processus d’apprentissage. On étudiera également les synapses électriques, qui sont un autre type de connexion interneuronale.

Après avoir modélisé des neurones isolés et la façon avec laquelle ils peuvent interagir, nous pourrons aborder l’étude des réseaux de tels cellules.

III. Contraintes numériques

⊗ Erreurs possibles.

La validité des résultats d’une simulation numérique dépend de plusieurs facteurs, depuis la qualité des données introduites pour effectuer la simulation jusqu’à la méthode utilisée pour son exécution.

La situation idéale est celle pour laquelle on connaît une solution *analytique* du problème, en supposant que le modèle sous jacent est correct. Cette situation est malheureusement très rarement rencontrée et on doit avoir recours à la simulation numérique.

Dans ce cas, la question peut souvent se poser de savoir si un résultat étrange obtenu correspond véritablement à un phénomène nouveau ou bien est dû simplement à une erreur de calcul numérique.

Comment peut on faire confiance à un résultat numérique ? Ceci s’obtient en fait à la suite d’une certaine expérience dans l’étude des dynamique neuronales qui pourra établir une distinction entre les résultats “suspects” et ceux correspondant à des situations biologiquement acceptables.

Les sources d'erreurs peuvent résulter d'une mauvaise utilisation du langage de programmation (ici Genesis), de l'introduction d'erreurs conceptuelles dans le modèle, d'un choix inapproprié de paramètres et de valeurs constantes erronées pour le calcul numérique, comme par exemple la taille du pas d'intégration.

⊗ Choix du schéma d'intégration.

Un programme de simulation neuronale résout un ensemble d'équations différentielles couplées, en remplaçant des équations de type (E) par des équations dites aux différences qui sont résolues de proche en proche, au fur et à mesure que le temps, découpé en "tranches" s'écoule.

On dit que l'on a discrétisé le temps. En principe, quand les intervalles de temps choisis pour cette discrétisation sont de plus en plus petits, la validité des résultats est meilleure mais dans ce cas, le temps d'exécution sera de plus en plus long. Un certain nombre de techniques ont été développées pour obtenir le meilleur compromis entre validité et vitesse.

Elles se répartissent en deux catégories. Les méthodes dites *explicites* sont les plus simples mais nécessitent l'emploi d'intervalles de temps très petits afin d'éviter des instabilités numériques, en particulier dans le cas où le nombre de compartiments considéré est élevé. Les méthodes *implicites* sont plus complexes mais plus stables.

Le progiciel Genesis permet d'utiliser un certain nombre de méthodes d'intégration numérique, la plus simple étant celle d'Euler ("vers l'avant"). D'autres, plus évoluées, sont de type implicite et sont très stables. Elles seront décrites plus loin.

La méthode d'intégration utilisée *par défaut* est la méthode d'Euler exponentielle, qui a été optimisée pour résoudre des équations de type (E).

C'est en général le meilleur choix pour des cellules ayant un nombre relativement restreint de compartiments, comme cela est le cas pour la majorité des simulations de systèmes sur réseaux.

Il existe d'autres algorithmes de type Euler comme la méthode de Crank-Nicholson implicite. Ces derniers sont les plus rapides et sont utilisés par Genesis de façon stable avec des intervalles de temps assez grands.

Cependant, ils nécessitent des étapes additionnelles dans la mise en place de la simulation. Ils sont utilisés quand les cellules comprennent un grand nombre de compartiments. L'exemple type donné dans la distribution de Genesis est le programme *Cable* qui permet d'expérimenter plusieurs schémas d'intégration nu-

mérique.

Pour ce qui concerne le choix du pas d'intégration, celui ci doit en général être plus petit que le plus rapide des évènements rencontré dans l'évolution du système neuronal.

Par exemple, on sait qu'un potentiel d'action atteint sa valeur maximum en environ $1ms$. Alors, des intervalles de temps de l'ordre de $0.01ms$ seront un choix convenable. La valeur par défaut de ces intervalles de temps qui est communiquée dans les exemples que nous traiterons représente un bon compromis entre validité et vitesse.

Cependant, quand des modifications substantielles auront été apportées aux paramètres, il sera utile de modifier également la valeur de ces intervalles (steps en anglais). Si par exemple, en augmentant leur valeur, les résultats ne sont pas affectés, on pourra constater une augmentation de la vitesse d'exécution. Inversement, on peut étudier l'effet d'une diminution des steps.