

PAR ALAIN DESTEXHE



Unité de neurosciences, information et complexité (UNIC) du CNRS, Gif-sur-Yvette

Les neurosciences « computationnelles », entre théorie et expérimentation

Comprendre le cerveau reste encore à l'heure actuelle un défi majeur pour les scientifiques de toutes disciplines. Une discipline relativement récente et très dynamique, les neurosciences « computationnelles », qui allient le calcul au sens informatique du terme et la notion de traitement d'information par les neurones, propose de relever ce défi.

Une discipline relativement récente et très dynamique, les *neurosciences computationnelles*¹, propose de relever le défi de la compréhension du cerveau. Cette discipline combine l'expérimentation avec la théorie et les simulations numériques, ce qui permet d'ouvrir toute une série de possibilités nouvelles au niveau scientifique et d'applications technologiques. À la base, cette discipline combine donc des spécialistes d'horizons différents, tels que les biologistes, physiciens, mathématiciens, ingénieurs et médecins. Ces spécialistes identifient les principes du fonctionnement cérébral et ils formalisent des modèles théoriques qui sont ensuite testés par la simulation numérique. Ces modèles peuvent également être implémentés directement sur des circuits électroniques, dans le but de créer de nouvelles générations de calculateurs parallèles dédiés au calcul neuronal.

De nouvelles thérapies

Les neurosciences « computationnelles » peuvent également constituer un outil d'investigation des dysfonctionnements du cerveau et orienter la recherche vers de nouvelles thérapies. Cette dernière approche est particulièrement utile pour les pathologies « complexes » qui résultent d'interactions multiples, comme la schizophrénie par exemple.

REPÈRES

Le cerveau représente la structure la plus complexe jamais construite par la nature : cent milliards (10^{11}) de neurones connectés par un réseau d'une complexité inimaginable (10^{14} à 10^{15} connexions), et qui est capable de traiter des informations très complexes en un temps record, comme l'analyse instantanée d'une scène visuelle. Ce traitement d'information se fait au travers de la mise en action simultanée de groupes de neurones qui forment des patrons d'activité spécifiques. La grande complexité du cerveau lui permet non seulement de traiter des informations complexes, mais aussi elle rend le cerveau d'autant plus vulnérable à divers dysfonctionnements, qui résultent en pathologies telles que la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles de la mémoire, du langage, etc. Malgré de fortes avancées des neurosciences, la nature du « code » neuronal et le fonctionnement de ces circuits neuronaux gardent encore la plupart de leurs secrets à l'heure actuelle.

Ce domaine des neurosciences théoriques et computationnelles a débuté depuis longtemps par des travaux mathématiques qui tentaient de formaliser la « logique » des neurones et des circuits neuronaux, à l'image du Français Lapicque qui formula en 1907² un modèle simplifié du neurone, le modèle « intègre-et-tire » (*integrate and fire*), toujours très utilisé aujourd'hui. Mais pour la plus grande part du ^{xx}e siècle, les disciplines théoriques représentaient une infime proportion de la recherche en neurosciences, qui était



Louis Lapicque (1866-1952).

D.R.

Un modèle simplifié du neurone a été conçu dès 1907

essentiellement orientée sur les approches expérimentales. Ce n'est qu'au cours des dernières décennies que ces disciplines théoriques sont devenues des acteurs importants des neurosciences. Aujourd'hui, les publications des neurosciences « computationnelles » sont devenues très fréquentes dans les journaux traditionnellement à dominance expérimentale, ainsi que dans les journaux prestigieux comme *Science* et *Nature*.

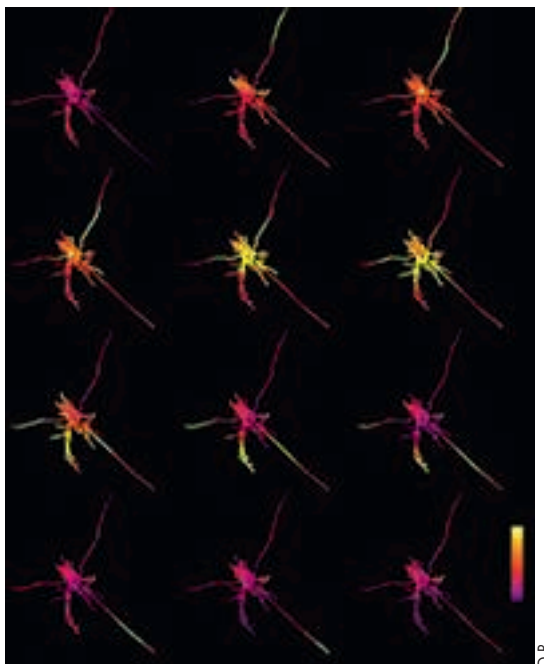
Des moyens de calcul très puissants

Les raisons de ce succès récent sont dues à plusieurs facteurs. Premièrement, les sciences des systèmes complexes ont connu une progression très forte, et la complexité des signaux du cerveau à différentes échelles ainsi que la forte variabilité du monde vivant en général ne représentent plus des obstacles insurmontables. Ces progrès sont non seulement conceptuels, comme la compréhension de comportements complexes par auto-organisation à partir de règles d'interaction simples, mais aussi, les nouveaux outils des mathématiques et de la physique ont vu le jour et deviennent de plus en plus compatibles avec la complexité du monde vivant. Ensuite, un facteur important a été l'apparition de moyens de calcul plus puissants et plus adaptés à la simulation de systèmes de neurones « réalistes », c'est-à-dire qui contiennent suffisamment de détails pour reproduire les phénomènes observés expérimentalement, et bien sûr d'aller plus loin, comme prédire de nouveaux phénomènes non encore observés.

Regrouper théorie et expérimentation

Mais plutôt que de représenter des domaines séparés, les neurosciences théoriques et expérimentales fonctionnent souvent ensemble, de façon synergique. Aux USA et en Europe, il existe de nombreux centres où les laboratoires expérimentaux et théoriques se côtoient, comme les Centres *Bernstein* allemands ou *Gatsby* anglais, le *Brain & Mind Institute* et l'*Institute of Neuroinformatics* en Suisse, et les nombreux Centres américains (*Keck*, *Sloan*, *Swartz centers*, etc.)³. La France est plus timide à ce niveau, avec plusieurs unités INSERM ou CNRS qui combinent les expertises théoriques et expérimentales, mais aucun institut ou centre plus ambitieux n'a encore pu voir le jour⁴.

Dans la foulée de cette interaction théorie-expérience, de nombreux projets européens



Simulation de l'activité électrique des dendrites pendant les états actifs.

ont vu le jour, et certains de ces projets ont une renommée internationale. Il faut noter l'existence de programmes spécifiquement interdisciplinaires, comme le programme *Future and Emerging Technologies* (FET) de la Communauté européenne, qui vise à subventionner des projets ambitieux, risqués et innovants. De nombreux projets de neurosciences, alliant la théorie et l'expérimentation, avec des nouvelles technologies, ont été subventionnés par ce programme. En particulier, des projets récents tels que FACETS [<http://www.facets-project.org>], DAISY [<http://daisy.ini.unizh.ch>] et SECO [<http://www.seco-project.eu>] consistent à allier l'expérimentation biologique, pour caractériser les neurones et les circuits neuronaux, avec des approches théoriques pour formaliser ces principes biologiques, et ensuite l'ingénierie pour implémenter ces modèles sur des circuits intégrés. Il en résultera de nouvelles générations de circuits intégrés qui fonctionneront de façon analogue aux circuits neuronaux réels. Ces circuits pourront être utilisés pour tester des principes biologiques et aider à l'exploration des propriétés des circuits neuronaux, suggérer de nouvelles expériences, etc., la boucle est bouclée. Une des réalisations de ces projets a été la conception de circuits intégrés contenant un grand nombre de neurones de type *intègre-et-tire*, qui permettront la simulation (analogique) de réseaux de centaines

De nouveaux circuits intégrés fonctionneront de façon analogue aux circuits neuronaux

- ▶ de milliers de neurones, avec une vitesse de calcul cent mille fois plus rapide que le temps réel, une performance qui dépasse celle des plus gros calculateurs parallèles !

Une approche hybride

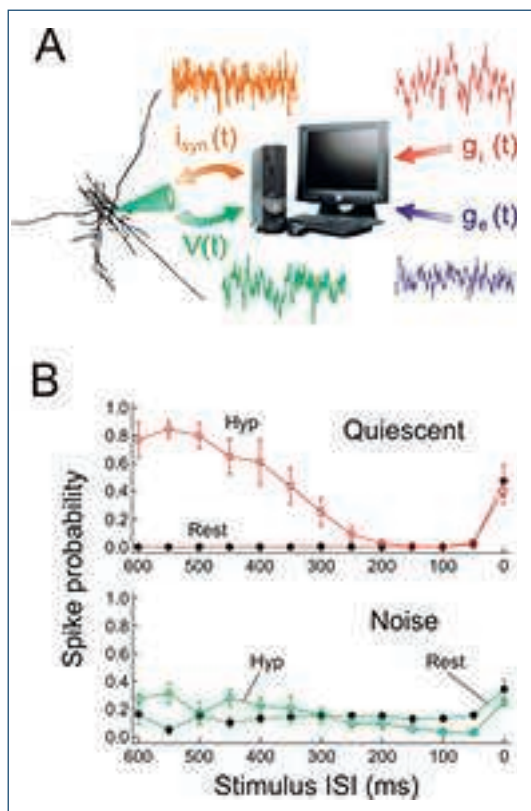
Finalement, pour illustrer cette interaction entre expérimentation et théorie, il faut noter l'émergence de nouvelles techniques qui allient les deux domaines. La technique de *dynamic-clamp* permet de mettre en interaction en temps réel un neurone vivant (ou plusieurs neurones) avec un modèle théorique ⁵. Cette approche « hybride » entre l'expérimentation et la théorie permet d'envisager de nouveaux paradigmes expérimentaux, comme l'ajout de mécanismes dans les neurones, la création de connexions contrôlées par l'ordinateur, etc. Elle a déjà permis de nombreuses explorations, comme, par exemple, de « recréer » artificiellement les conditions d'un cerveau vivant dans des neurones enregistrés *in vitro* ⁶ (figure ci-dessous). L'aspect le plus

Altérer les interactions

Techniquement, le *dynamic-clamp* est basé sur le fait que le neurone fonctionne grâce à une série de *conductances membranaires*, et qu'il est possible d'ajouter expérimentalement une conductance à un neurone (ou neutraliser une conductance existante) par injection de courant au moyen d'une électrode intracellulaire. Comme les neurones interagissent via l'activation de conductances, il est donc possible d'altérer ces interactions en introduisant des conductances artificielles générées par ordinateur. Il faut, bien sûr, disposer d'un modèle mathématique précis de cette conductance pour pouvoir la simuler numériquement.

notoire de ce type d'approche est qu'il requiert une association très étroite entre les biologistes pour la partie expérimentale du *dynamic-clamp*, et des théoriciens (physiciens, mathématiciens) pour la partie théorique. Mais plus encore, le modèle est mis en interaction *directe* avec le neurone vivant, ce qui représente une proximité tout à fait inédite entre la théorie et l'expérience en neurosciences, les théoriciens n'ont jamais été aussi proches des expérimentateurs ! ■

Le modèle est mis en interaction directe avec le neurone vivant



Technique de *dynamic-clamp*, par laquelle un neurone vivant est mis en interaction directe avec un modèle théorique simulé par ordinateur (haut). Cette technique a permis de caractériser la fonction de transfert des neurones du thalamus et du cortex pendant les états de haute conductance (bas).

1. Le terme « computationnel » est à prendre dans son sens général (*Computational* en anglais), qui sous-entend à la fois le calcul au sens informatique du terme et la notion de traitement d'information par les neurones.

2. Lapicque L. *Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation*. *J. Physiol. (Paris)* 9 : 620-635 (1907).

3. Pour une liste des centres de neurosciences computationnelles, voir : <http://home.earthlink.net/~perlewitz/centers.html>

4. Faugeras O., Frégnac Y., Samuelides M. *A future for systems and computational neuroscience in France?* *J. Physiol. (Paris)* 101 : 1-3 (2007).

5. Pour plus de détails, voir :
– Cudmore R. H. and Prinz A. A. *Dynamic-clamp*. *Scholarpedia* http://www.scholarpedia.org/article/Dynamic_clamp
– Destexhe A. and Bal T. (Editors) *Dynamic-clamp : From Principles to Applications*, Springer, New York, 2009.

6. Destexhe A. *High-conductance states*. *Scholarpedia* 2 (11) : 1341 (2007) http://www.scholarpedia.org/article/High-conductance_state