



# Cahier des Charges Projet de Programmation

Développement d'un modèle computationnel  
du sommeil paradoxal chez le rongeur

Eden Darnige  
Arthur Grimaud  
Amélie Gruel  
Alexia Kuntz

encadré par  
Dr Charlotte HÉRICÉ

Mars 2019  
Master de Bioinformatique de Bordeaux

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Analyse du sujet</b>	<b>3</b>
1.1	Contexte . . . . .	3
1.2	Objectif . . . . .	4
1.3	Etat de l'art . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Analyse des besoins fonctionnels</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Analyse des besoins non fonctionnels</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Améliorations potentielles</b>	<b>10</b>

# Introduction

Près de deux siècles de recherches sur le sommeil ont permis de mieux comprendre les mécanismes qui contrôlent les cycles du sommeil et de l'éveil. Richard Caton a introduit l'électroencéphalographie (EEG) dans le domaine de la recherche sur le sommeil en 1875, une méthode qui enregistre l'activité électrique dans le cerveau afin de déterminer la profondeur du sommeil d'un individu. Au milieu du XIXe siècle, Eugène Aserinsky et Nathaniel Kleitman ont découvert le rapid eye movement (REM, ou sommeil paradoxal), qui a conduit à la découverte des cycles périodiques du sommeil [Hass, 2003].

Malgré l'importance du sommeil dans l'entretien biologique, la fonctionnalité des différents stades du sommeil, REM et NREM (non-rapid eye movement, y compris trois sous-étapes chez l'être humain), n'a pas encore été entièrement découverte. Cependant, il est communément admis dans la communauté scientifique que le sommeil paradoxal est important dans le processus d'apprentissage et que le sommeil NREM a des fonctions réparatrices [Mathis, 1995].

Alexander Bain a proposé la théorie de base pour les réseaux neuronaux artificiels modernes en 1873 [Wilkes and Wade, 1997]. Dans les années 1980, l'informatique a contribué à l'évolution de la biologie, et le terme "connexionnisme" a été inventé pour décrire les systèmes de réseaux dans divers domaines scientifiques. En sciences cognitives, les connexionnistes utilisent des unités de traitement interconnectées basées sur la neurophysiologie pour décrire mathématiquement les réseaux neuronaux [Medler, 1998]. Les modèles computationnels qui s'appuient sur les mathématiques et l'informatique deviennent de plus en plus importants pour simuler le comportement de systèmes biologiques complexes, comme le sommeil. Cela permet aux chercheurs de faire des prédictions efficaces sur les systèmes réels qui réagissent à des variables changeantes [NIH, 2019].

De nombreux types de modèles mathématiques ont été proposés pour simuler le sommeil chez les mammifères. Le *two-process model* est une représentation mathématique largement reconnue de la régulation du sommeil comprenant un oscillateur circadien (cycles biochimiques dépendant de l'heure solaire) et un oscillateur homéostatique (dirigé par le comportement sommeil-éveil de l'individu). De nouveaux modèles se sont inspirés du *two-process model* pour expliquer les différences dans le sommeil des mammifères, la fragmentation du sommeil ainsi que l'effet de stimulants externes tels que la consommation de caféine [Anne C. Skeldon, 2014].

Dans ce projet, nous nous concentrerons sur le développement d'un modèle fonctionnel représentant les oscillations homéostatiques entre le réveil, le REM et le NREM chez les rongeurs en nous appuyant sur les ressources biologiques et informatiques existantes.

# Chapitre 1

## Analyse du sujet

### 1.1 Contexte

Notre cliente Charlotte Héricé est membre de l'équipe du Dr Shuzo Sakata au sein du *Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences* (SIPBS) (Glasgow, Écosse, R.U).

*Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences* est un centre de recherche situé au sein de Strathclyde University. Cet institut, ouvert à l'international, habrite une School of Pharmacy et de nombreux Masters of Science. De nombreuses équipes de recherche travaillent sur des sujets variés, tous ayant un lien avec le développement de nouveaux médicaments et traitements médicaux [SIPBS, 2019].

L'équipe du Dr Sakata a pour but de comprendre comment les neurones gèrent l'information sensorielle, afin de développer de nouvelles stratégies pour l'amélioration et la régénération des capacités sensorielles, en particulier l'ouïe [Sakata, 2019].

Le Dr Héricé travaille plus particulièrement sur l'état du sommeil paradoxal (REM sleep) et la conception d'un modèle computationnel des structures cérébrales impliquées dans la génération de ce phénomène [Héricé, 2019]. Afin d'étudier le sommeil paradoxal, l'équipe utilise principalement l'enregistrement neuronal *in vivo* ainsi que l'optogénétique.

L'optogénétique consiste en l'insertion d'un gène codant pour une protéine photo-activable au sein du génome d'un cobaye afin de rendre certains neurones sensibles à la lumière. Nous pouvons ainsi activer très spécifiquement ces neurones à l'aide d'une fibre optique, et observer l'impact sur le comportement du cobaye.

Cette technique a de nombreux intérêts, entre autres le fait que l'animal soit son propre témoin (comparaison du comportement avant et après l'activation lumineuse), mais comporte aussi quelques désavantages majeurs. En effet, elle demande beaucoup de travail de préparation, ce qui demande du temps et des moyens humains. Elle nécessite une électronique compliquée. Elle implique un coût animal assez élevé : une étude immunohistochimique est réalisée sur le cerveau de l'animal afin d'observer l'impact cellulaire de la protéine ou cellule activée.

Afin de parer à ces inconvénients, le Dr Héricé cherche donc à développer un modèle computationnel représentant le réseau neuronal impliqué dans le sommeil paradoxal.

## 1.2 Objectif

Des travaux en biologie computationnelle ont déjà été réalisés sur la modélisation du cycle du sommeil (alternance éveil/REM/NREM) (cf 1.3). Entre autres, le Dr Costa et ses collègues [Costa et al., 2016] ont réalisé et rendu public en 2016 un programme en C++ et MatLab modélisant le cycle homéostatique et son influence sur le cycle du sommeil.

Il nous a été demandé de reprendre ce programme et de le traduire en Python, afin de le rendre plus accessible aux chercheurs de l'équipe du Dr Héricé.

Une fois le modèle reproduit, nous comparerons les résultats que nous obtenons avec ceux de l'article afin d'approuver notre modèle. Notre programme sera ensuite utilisé afin de prédire le rôle des neurones impliqué dans le cycle du sommeil, ce qui sera vérifié en laboratoire par les biologistes de l'équipe de Dr Héricé. Ce modèle devrait donc permettre de diminuer le champs des recherches en laboratoire, donc d'optimiser l'utilisation de l'optogénétique.

Dans un second temps, le programme pourra être exploité afin d'étudier l'effet de lésions entre les différentes populations neuronales ainsi que de micro-injections de certains neurotransmetteurs sur le sommeil REM et le cycle du sommeil.

Enfin, nous pourrions implémenter une interface graphique permettant un usage optimisé et facilité de notre programme par les chercheurs de l'équipe de Dr Héricé.

## 1.3 Etat de l'art

Chez les mammifères et certaines espèces d'oiseaux, le sommeil est subdivisé en deux phases, le sommeil paradoxale ou *rapid eye movement* (REM) et le sommeil *non-rapid eye movement* (NREM) [McCarley, 2007]. Le sommeil REM est associé à une activité cérébrale élevée. Le sommeil NREM constitue quant à lui une phase du sommeil où l'activité cérébrale est plus faible et est caractérisée par des ondes de fréquence faible sur un électroencéphalogramme (EEG) [Crunelli and Hughes, 2009]. Plusieurs populations neuronales situées au sein du tronc cérébral et de l'hypothalamus ont été identifiées comme étant impliquées dans les transitions entre les états d'éveil, de sommeil REM et NREM [Hobson et al., 1975]. Les neurotransmetteurs sécrétés par ces populations, tels que la sérotonine et l'acétylcholine, ont également été mis en évidence [Ursin, 2002]. Ainsi plusieurs réseaux d'interactions entre ces populations neuronales impliquées dans la régulation de sommeil ont été proposés (e.g [Saper et al., 2005]).

Grâce aux connaissances sur les réseaux neuronaux impliqués dans la régulation du sommeil, plusieurs modèles mathématiques décrivant les transitions entre les différents états de consciences ont été formulés. Le modèle d'intérêt dans ce projet a été créé par le Dr Diniz Behn et ses collègues [Behn and Booth, 2010], et décrit l'activité de chaque population neuronale à l'aide de leur taux de décharge ou *firing rate* ( $FR$ ). Suivant le  $FR$  d'une population neuronale, la concentration en neurotransmetteurs sécrétés correspondant à cette population peut être déterminée. Le neurotransmetteur sécrété par une population pré-synaptique peut avoir un effet inhibiteur ou excitateur sur la population post-synaptique, modifiant ainsi le  $FR$  de la population post-synaptique. Dans le modèle décrit par le Dr Diniz Behn et ses collègues [Behn and Booth, 2010], les populations neuronales spécifiées ont un formalisme proche de la réalité biologique. Chacune de ces régions étant promotrice d'un état de conscience (éveil, sommeil REM ou sommeil NREM), il est ainsi possible de déterminer l'état de conscience du modèle en fonction de l'activité de ces régions.

## Modèle à deux processus

Deux processus affectant les transitions entre les états de conscience ont été identifiés [Borbely, 1982]. Le processus S, ou pression de sommeil, est un phénomène qui augmente la propension au sommeil durant la phase de d'éveil et inversement. Le processus C, ou rythme circadien, augmente la disposition au sommeil ou à l'éveil en fonction de facteurs externes. Le processus S a été pris en compte dans la simulation du Dr Diniz Behn et ses collègues [Behn and Booth, 2010] et est implémenté au travers d'une variable agissant sur la population neuronale correspondant au Noyau Préoptique Ventrolatéral. La simulation du processus C a été également abordée dans d'autres modèles [Behn and Booth, 2012, Fleshner et al., 2011]. Un autre modèle de réseau de régulation du sommeil simplifié a été développé par le Dr Diniz Behn et ses collègues [Behn and Booth, 2012]. Dans ce modèle, les populations neuronales ont été réduites au nombre de trois en regroupant les populations promotrices d'un état de conscience similaire entre elles. Dans ce modèle à trois populations, le même formalisme que celui décrit du Dr Diniz Behn et ses collègues [Behn and Booth, 2010] a été utilisé.

## Simulation de micro-injections

Grâce au formalisme utilisant le *FR* des populations neuronales et la concentration en neurotransmetteurs, il est possible de simuler des micro-injections d'agoniste ou antagoniste d'un neurotransmetteur dans une population cible. La simulation de l'effet d'un antagoniste sur un neurotransmetteur est effectuée en diminuant la concentration de ce neurotransmetteur dans la population cible ; et inversement pour l'agoniste [Behn and Booth, 2010].

## Simulation du profil d'électroencéphalogramme

Dans les expériences *in vivo*, l'état de conscience est déterminé grâce à un EEG qui mesure l'activité du cortex. Un modèle vise à simuler des profils d'EEG à partir des concentrations en neurotransmetteurs émis par les populations neuronales [Weigenand et al., 2014, Costa et al., 2016]. Ces simulations d'EEG permettent ainsi de comparer les résultats de la simulation avec ceux obtenus à l'aide d'expériences *in vivo*.

# Chapitre 2

## Analyse des besoins fonctionnels

Pour la réalisation de ce modèle computationnel, plusieurs besoins fonctionnels ont été identifiés.

### Compréhensibilité du code

Le programme, initialement codé en C++ et Matlab, doit être adapté en Python 3, langage interprété le plus largement utilisé dans le laboratoire de notre cliente.

En effet, les utilisateurs de ce code seront les biologistes anglophones du laboratoire, qui ont des connaissances limitées en informatique. De plus, les commentaires seront rédigés en anglais afin de rendre le programme plus compréhensible.

### Lancement du programme

L'utilisateur doit pouvoir lancer facilement le programme lié au modèle en n'exécutant qu'un seul fichier, et non pas plusieurs fichiers Python et R successifs.

De plus, le laboratoire de notre cliente utilise majoritairement l'environnement Windows. Cependant les principaux utilisateurs de notre programme seront le Dr Charlotte Héricé et son supérieur, qui travaillent sur Mac ; notre programme doit donc pouvoir être exécuté facilement dans cet environnement de type Unix.

Créer un script Shell, appelant les scripts dans l'ordre nécessaire au bon développement du modèle et selon l'output attendu par l'utilisateur, permettra de répondre à toutes ces contraintes ; autrement dit, nous avons l'intention de créer un pipeline. Si besoin est, le Dr Héricé étant la bioinformaticienne de son laboratoire pourra modifier ce script pour répondre à de nouveaux besoins.

### Modification des paramètres

Les valeurs des différents paramètres doivent être facilement modifiables par l'utilisateur. En effet, les chercheurs auront besoin d'étudier les résultats obtenus pour différentes données initiales. Ceci permettra aussi le choix de mimer ou non des lésions entre les différentes populations neuronales, ou bien des injections de neurotransmetteurs dans le modèle.

Ceci pourra être fait via des lignes de commandes ou une interface graphique. La librairie Kivy semble adaptée à nos besoins : elle permet de créer aisément des interfaces utilisateurs accessibles.

### Récupération des résultats

Les résultats doivent être facilement accessibles afin de pouvoir être récupérés et étudiés par les membres du laboratoire du Dr Héricé. Dans ce but, le script Python correspondant au modèle

enregistrera les résultats dans un fichier texte externe, qui sera facilement accessible et compréhensible par l'utilisateur.

## Visualisation des résultats

La visualisation des résultats se fera à l'aide d'hypnogrammes qui permettent d'identifier les différentes phases de sommeil et d'éveil d'un rongeur, ainsi que d'un graphique représentant les concentrations en neurotransmetteurs et ou l'activité des populations neuronales. Pour voir un exemple de l'évolution des concentrations de neurotransmetteurs et de la force homéostatique au cours du temps, veuillez vous référer à la figure 2. Pour obtenir ces graphiques, nous devons donc utiliser une librairie compatible avec nos autres besoins, en particulier avec l'interface graphique ; il nous semble que `ggplot` issu a l'origine du langage R mais également disponible sous python remplit ces critères.

## Analyse statistique des résultats

Des tests statistiques, notamment des ANOVA, ainsi que leurs représentations graphiques devront être effectués afin d'évaluer la significativité des résultats. Nous utiliserons le langage R afin de traiter les résultats obtenus. En effet, utiliser R afin de réaliser une analyse statistique est fortement répandu en biologie. De plus, notre cliente ainsi que l'équipe dans laquelle elle travaille ont une préférence pour ce langage.

La représentation graphique de ces traitements se fera à l'aide de `ggplot`, qui est une librairie graphique disponible sur Python comme sur R.

## Communication avec le client

Comme notre cliente se trouve à Glasgow, Ecosse alors que nous sommes basés sur Bordeaux, France, nous avons besoin d'un moyen simple pour lui faire parvenir les scripts et pour la tenir au courant de notre avancée. GitHub est un service web idéal pour ce genre de situation.

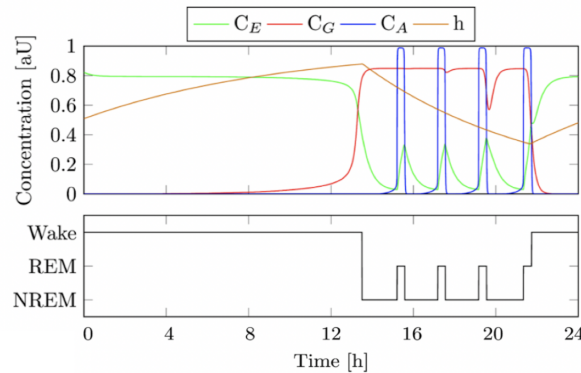


FIGURE 2.1 – Exemple de l'activité du réseau de régulation du sommeil, d'après Costa et al. (2016). La partie haute de la figure représente l'évolution des concentrations de neurotransmetteurs et de la force homéostatique au cours du temps ( $C_E$  : noradrenaline,  $C_G$  : GABA,  $C_A$  : acétylcholine,  $h$  : force homéostatique). La partie basse de la figure représente l'hypnogramme correspondant au cours du temps.



# Chapitre 3

## Analyse des besoins non fonctionnels

De plus, plusieurs besoins non fonctionnels ont aussi été identifiés.

### Utilisation de travaux existants

Afin de développer notre programme, nous devons nous appuyer sur des travaux précédemment réalisés sur ce sujet. Ainsi, nous récupérerons les codes C++ et Matlab du Dr Costa et ses collègues [Costa et al., 2016], qui ont été rendus disponibles sur GitHub.

### Architecture du programme

Nous avons décidé d'implémenter le corps du modèle dans un fichier Python, en le détachant des paramètres initiaux ainsi que des résultats obtenus (les données ne seront ainsi pas dans le même script que le modèle). En effet, le choix des différents output de notre programme sera ainsi plus aisé. De plus, nous pourrons plus facilement travailler sur le modèle et vérifier sa justesse en l'isolant. Il s'exécutera aussi plus rapidement. Le code correspondant au modèle est aussi celui qui ne nécessitera pas de modifications, quelle que soit la demande (entrée et sortie) de l'utilisateur.

### Accessibilité des paramètres par défaut

Afin d'accéder aisément aux paramètres par défaut de notre programme et de les modifier éventuellement avant d'exécuter notre modèle, il semble judicieux d'enregistrer ces valeurs dans un fichier texte externe au script correspondant au modèle, qui sera par la suite importé.

### Calculs demandés par le modèle

Le modèle que nous codons comprend de nombreuses équations différentielles et dérivées. Afin d'accéder à des outils mathématiques nécessaires pour ce genre de calcul, la bibliothèque NumPy de Python sera utilisée.

### Enregistrement des résultats

Afin d'enregistrer les résultats obtenus suite à l'exécution du modèle, nous utiliserons la bibliothèque NumPy, en particulier la fonction `np.save`, qui permettra de créer un fichier au format numpy.

## Vérification de la qualité du modèle

Une fois le modèle codé, nous devons vérifier qu'il correspond bien à celui de Dr MS Costa et al. Nous allons donc comparer la performance de notre code à ceux de l'article à l'aide d'un benchmark.

Nous devons donc récupérer les résultats de Dr MS Costa et al. en faisant tourner leur programme sur un des ordinateurs du CREMI portant la licence MatLab.

Le schéma représenté dans la figure 3 résume l'ensemble de nos besoins fonctionnels et non fonctionnels.

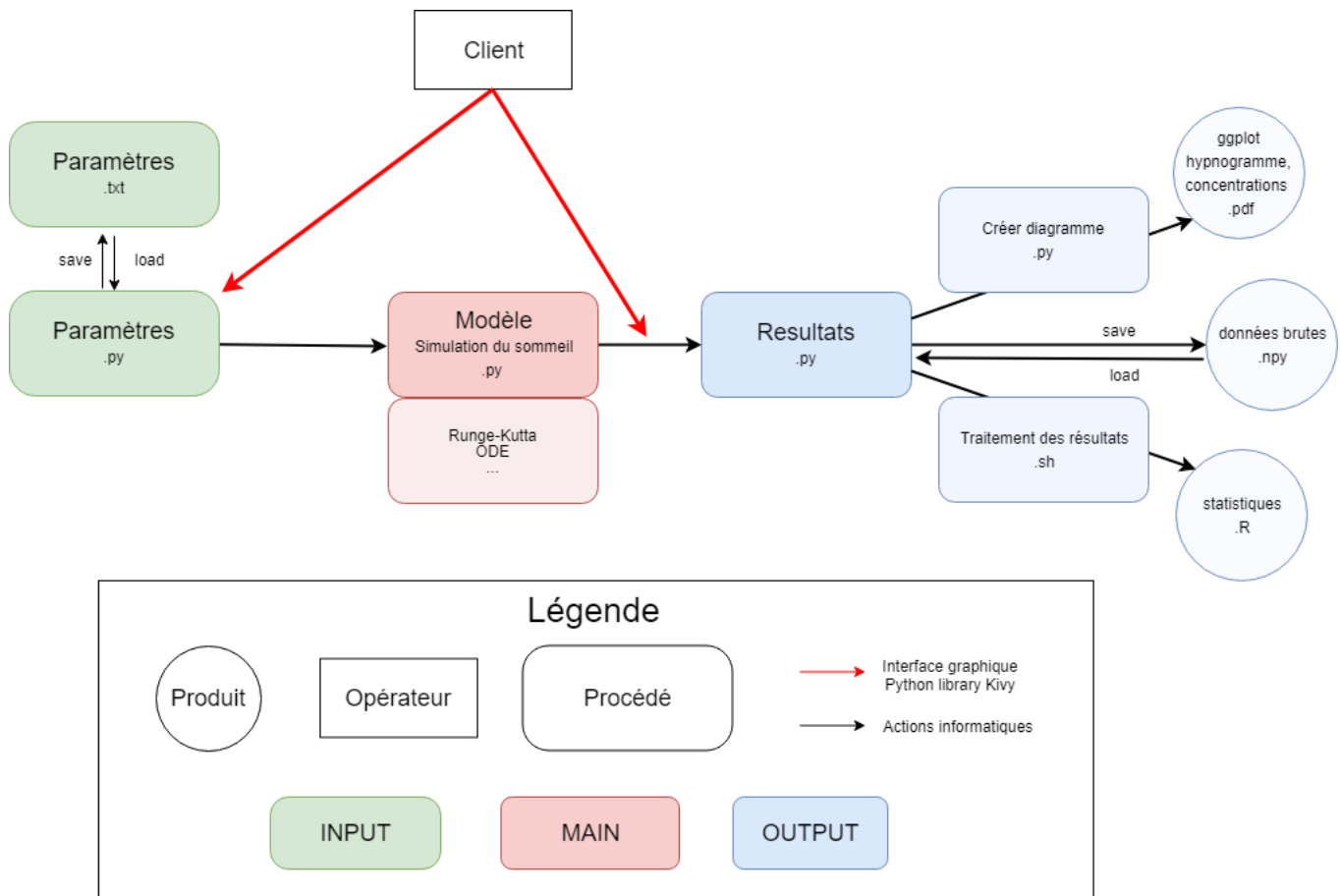


FIGURE 3.1 – Besoins fonctionnels et non fonctionnels

# Chapitre 4

## Améliorations potentielles

### Oscillations circadiennes

Pour développer davantage notre modèle basé sur le rythme homéostatique, le rythme circadien pourrait être pris en compte afin de créer un *two-process model*. En effet, le tissu cérébral contient une horloge circadienne qui reçoit des signaux environnementaux, comme la lumière, qui sont transmis à l'oscillateur circadien. Ce mécanisme, situé dans le noyau suprachiasmatique (SCN), active de nombreux processus métaboliques, physiques ou comportementaux [Yu and Hardin, 2006].

Diniz-Behn et Booth ont mis en œuvre avec succès un modèle mathématique qui quantifie le comportement du sommeil du rat et de la souris pendant les périodes de lumière et d'obscurité en simulant les projections des neurotransmetteurs du SCN aux noyaux régulateurs du sommeil-éveil [Behn and Booth, 2010] [Behn and Booth, 2011]. Ce modèle sera utilisé en référence si le temps nous le permet.

### L'effet des neuromodulateurs sur la dynamique du cortex

Comme mentionné précédemment, les états de sommeil et de réveil sont contrôlés par l'activation du tronc cérébral et des noyaux neuronaux hypothalamiques. De plus, le cortex préfrontal joue un rôle important dans la médiation de la physiologie normale du sommeil, des rêves et des phénomènes de privation de sommeil [Muzur et al., 2002]. Les effets modélisés des neuromodulateurs du cortex sont inclus dans l'étude de 2016 de Costa et al., et pourraient être intégrés à notre simulation [Costa et al., 2016].

# Bibliographie

- [Anne C. Skeldon, 2014] Anne C. Skeldon, Derk-Jan Dijk, G. D. (2014). Mathematical models for sleep-wake dynamics : Comparison of the two-process model and a mutual inhibition neuronal model. *PLOS ONE*, 9.
- [Behn and Booth, 2010] Behn, C. G. D. and Booth, V. (2010). Simulating microinjection experiments in a novel model of the rat sleep-wake regulatory network. *Journal of Neurophysiology*, 103 :1937–1953.
- [Behn and Booth, 2011] Behn, C. G. D. and Booth, V. (2011). A population network model of neuronal and neurotransmitter interactions regulating sleep–wake behavior in rodent species. *Sleep and Anesthesia*, pages 119–138.
- [Behn and Booth, 2012] Behn, C. G. D. and Booth, V. (2012). A fast-slow analysis of the dynamics of REM sleep. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 11(1) :212–242.
- [Borbely, 1982] Borbely, A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, pages 195–204.
- [Costa et al., 2016] Costa, M. S., Born, J., Claussen, J. C., and Martinetz, T. (2016). Modeling the effect of sleep regulation on a neural mass model. *Journal of Computational Neuroscience*, 41 :15–28.
- [Crunelli and Hughes, 2009] Crunelli, V. and Hughes, S. W. (2009). The slow (less than 1 hz) rhythm of non-rem sleep : a dialogue between three cardinal oscillators. *Nature Neuroscience*, 13(1) :9–17.
- [Fleshner et al., 2011] Fleshner, M., Booth, V., Forger, D. B., and Behn, C. G. D. (2011). Circadian regulation of sleep-wake behaviour in nocturnal rats requires multiple signals from suprachiasmatic nucleus. *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369(1952) :3855–3883.
- [Hass, 2003] Hass, L. (2003). Hans berger (1873–1941), richard caton (1842–1926), and electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74 :9.
- [Hobson et al., 1975] Hobson, J., McCarley, R., and Wyzinski, P. (1975). Sleep cycle oscillation : reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 189(4196) :55–58.
- [Héricé, 2019] Héricé, C. (2019). Charlotte héricé, phd. [http ://herice.charlotte.free.fr/](http://herice.charlotte.free.fr/) [Accessed : 07/03/19].
- [Mathis, 1995] Mathis, J. (1995). The history of sleep research in the 20th century. *Praxis*, 84 :1479–1485.
- [McCarley, 2007] McCarley, R. W. (2007). Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Medicine*, 8(4) :302–330.
- [Medler, 1998] Medler, D. A. (1998). A brief history of connectionism. *Neural Computing Surveys*, 1 :61–101.
- [Muzur et al., 2002] Muzur, A., Pace-Schott, E. F., and Hobson, J. (2002). The prefrontal cortex in sleep. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(11) :475–481.

- [NIH, 2019] NIH (2019). Computational modeling - national institute of biomedical imaging and bioengineering. <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computational-modeling#pid-1191> [Accessed : 07/03/19].
- [Sakata, 2019] Sakata, S. (2019). Dr shuzo sakata, university of strathclyde. <https://www.strath.ac.uk/staff/sakatashuzodr/> [Accessed : 07/03/19].
- [Saper et al., 2005] Saper, C. B., Scammell, T. E., and Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063) :1257–1263.
- [SIPBS, 2019] SIPBS (2019). What is sipbs ? <https://www.strath.ac.uk/science/strathclydeinstituteofpharmacybiomedicalsciences/whatissipbs/> [Accessed : 07/03/19].
- [Ursin, 2002] Ursin, R. (2002). Serotonin and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 6(1) :55–67.
- [Weigenand et al., 2014] Weigenand, A., Costa, M. S., Ngo, H.-V. V., Claussen, J. C., and Martinetz, T. (2014). Characterization of k-complexes and slow wave activity in a neural mass model. *PLoS Computational Biology*, 10(11) :e1003923.
- [Wilkes and Wade, 1997] Wilkes, A. L. and Wade, N. J. (1997). Bain on neural networks. *Brain and Cognition*, 33 :295–305.
- [Yu and Hardin, 2006] Yu, W. and Hardin, P. E. (2006). Circadian oscillators of drosophila and mammals. *Journal of Cell Science*, 119.