



UNIVERSITÉ  
**LAVAL**



# *Bio-informatique des systèmes appliquée à la neuroscience. Du neurone au réseau.*

Simon Hardy, Ph.D., ing.

Département d'informatique et de génie logiciel

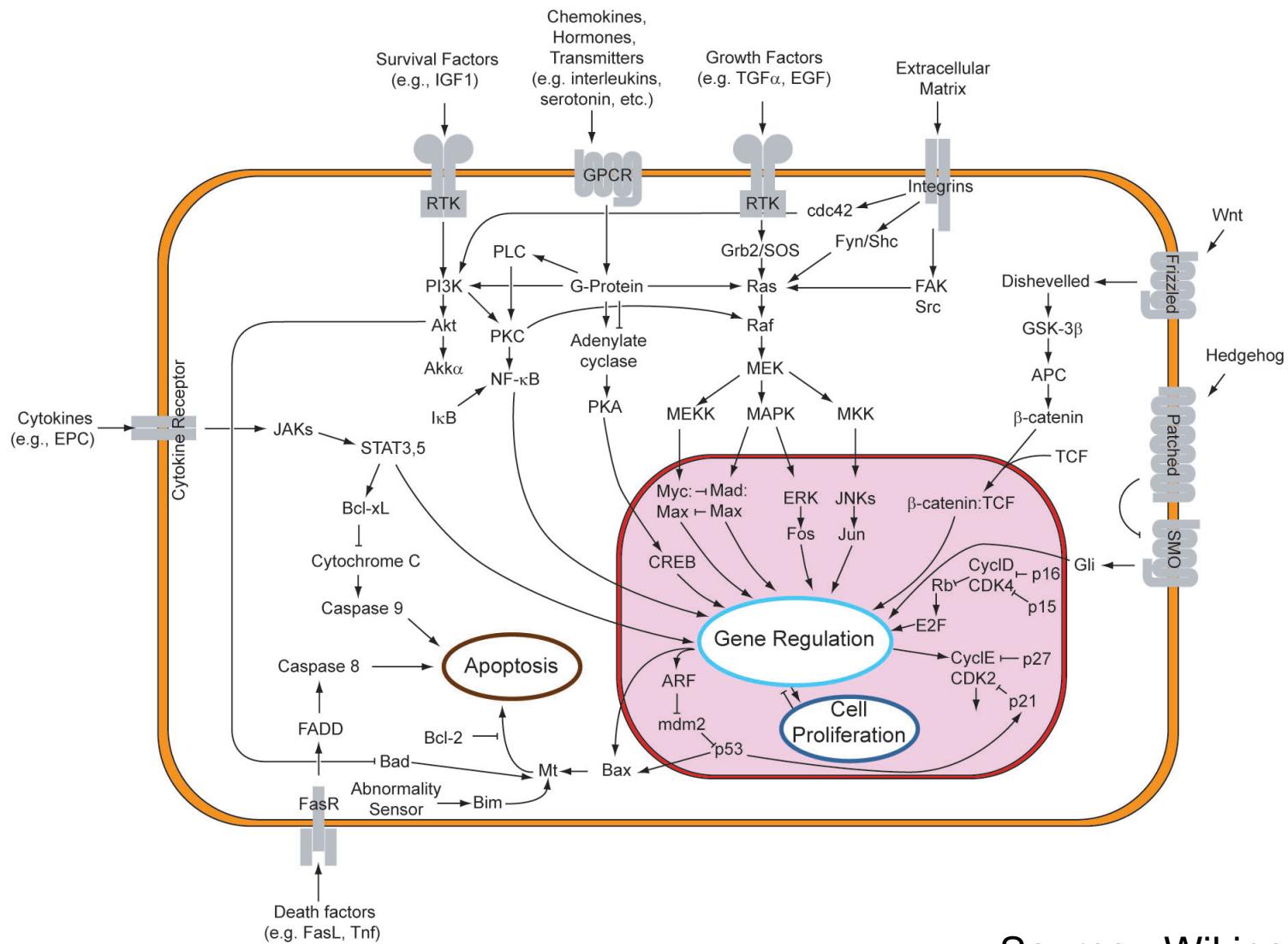
Département de biochimie, microbiologie et bio-informatique

Chercheur au CRIUSMQ, Unité des Neurosciences cellulaires et moléculaires

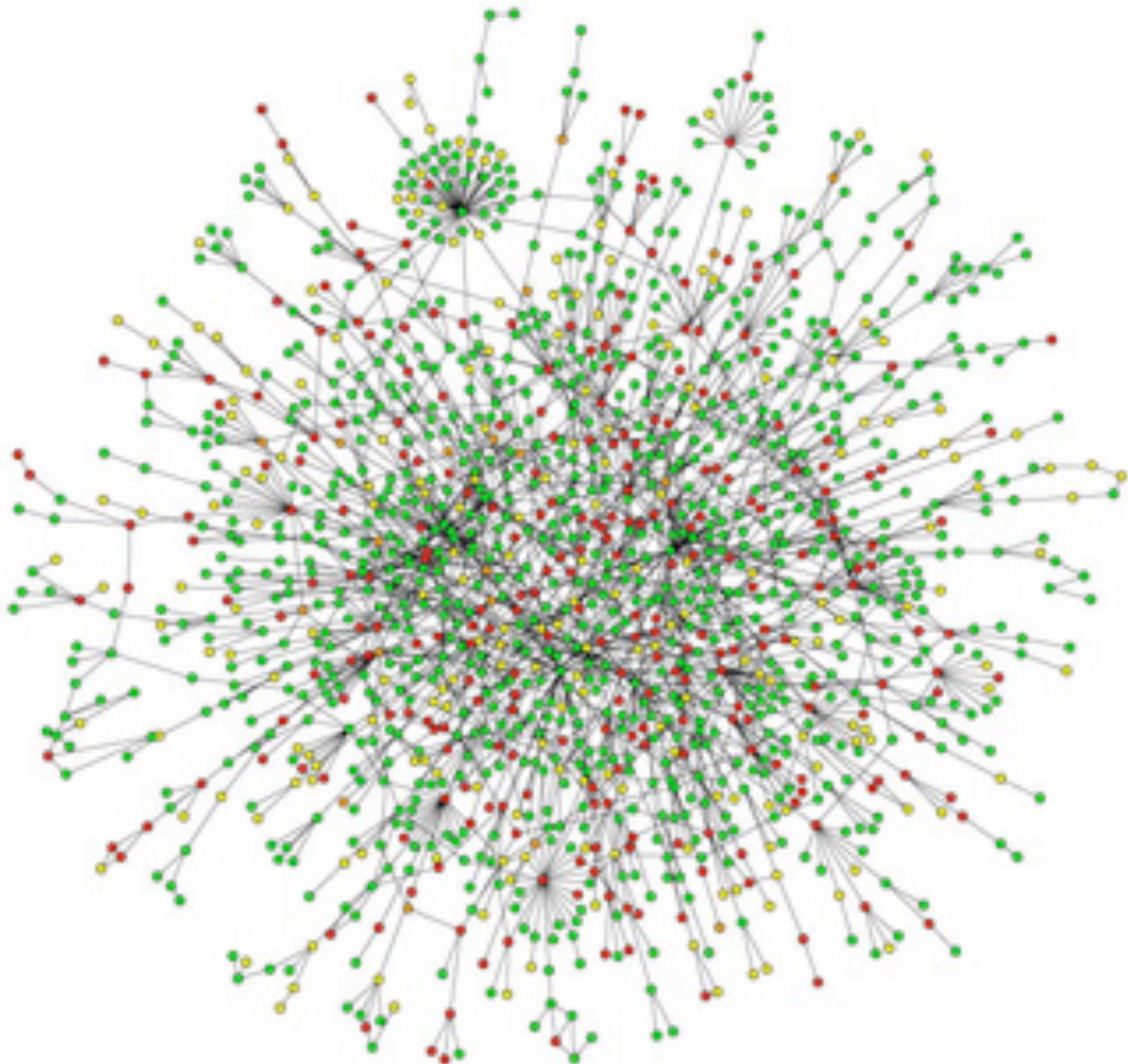
# Plan de la présentation

- Quelques mots sur la modélisation de systèmes biologiques
- Projet #1: Un modèle des interactions entre l'électrophysiologie et la biochimie du neurone
- Projet #2: Une exploration computationnelle systématique du réseau neuronal de la moelle épinière qui transmet les signaux de la douleur

# Signalisation cellulaire 101

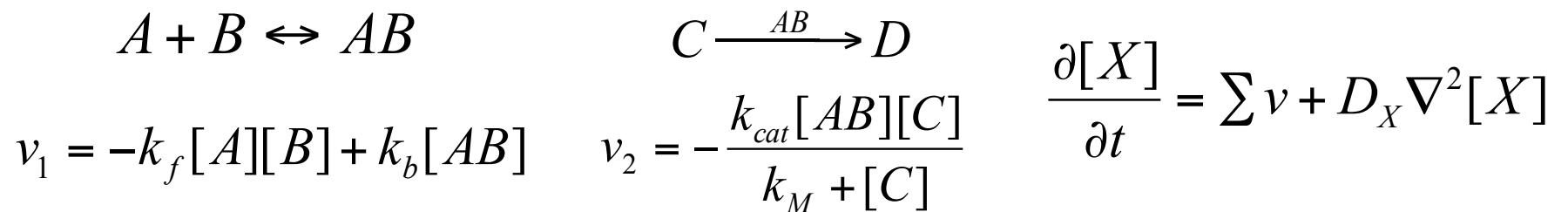


Source : Wikipedia



# Modélisation biologique 101 (par équations différentielles)

- Modèles par compartiments (ODE)
  - Paramètres des compartiments (volume et surface)
  - Réactions biochimiques avec paramètres cinétiques
- Modèles spatiaux (PDE)
  - Représentations 2D ou 3D de volumes
  - Réactions biochimiques avec paramètres cinétiques et de diffusion

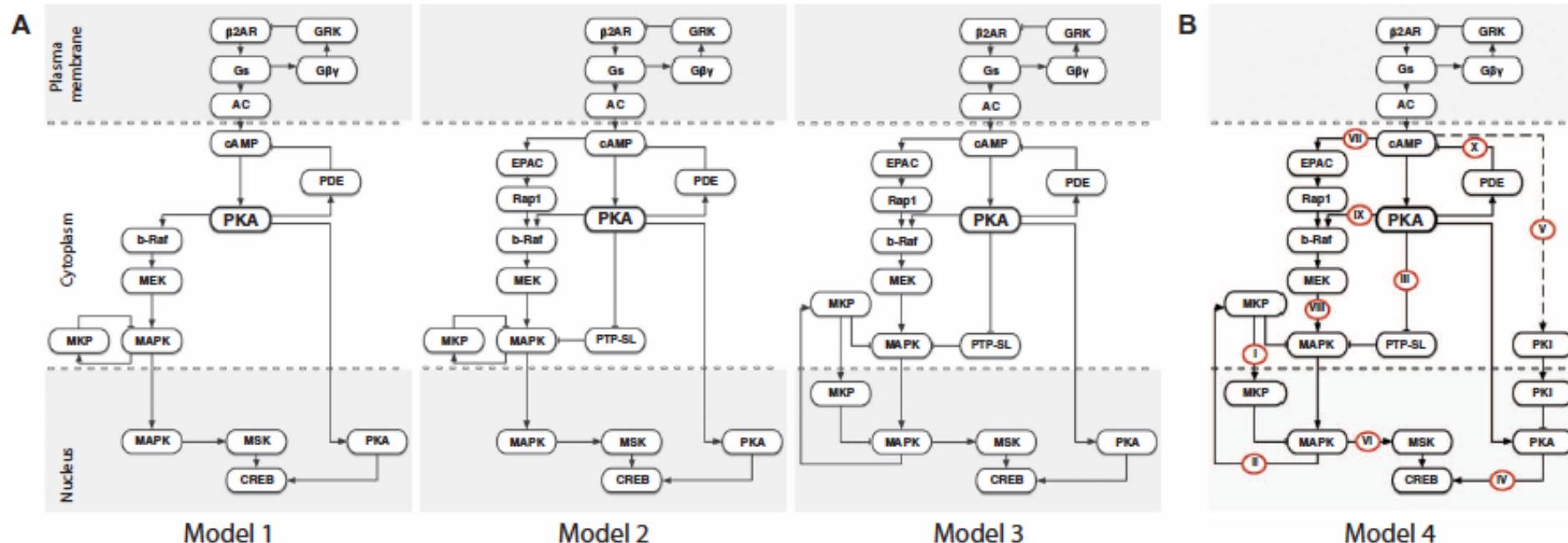


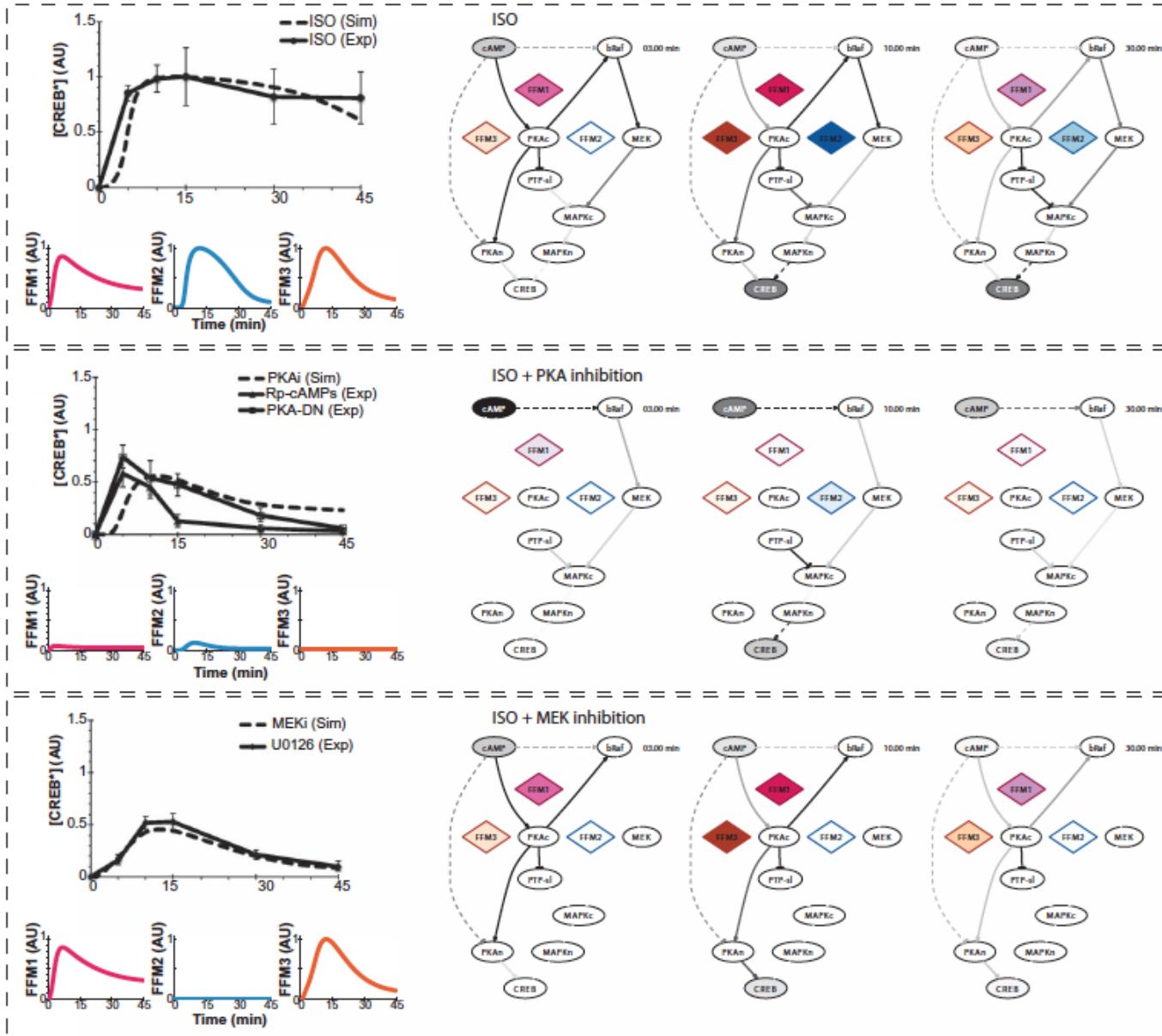
# Pourquoi modéliser et simuler des systèmes biologiques?

- Pour mieux comprendre les comportements dynamiques complexes et les principes théoriques à l'œuvre en biologie.
- Pour faire la démonstration quantitative que notre interprétation des observations expérimentales tient la route.
- Pour identifier de nouvelles hypothèses à valider expérimentalement.
- Pour faire des découvertes!

# Interconnected Network Motifs Control Podocyte Morphology and Kidney Function

Evren U. Azeloglu,<sup>1\*</sup> Simon V. Hardy,<sup>1,\*†</sup> Narat John Eungdamrong,<sup>1‡</sup> Yibang Chen,<sup>1</sup> Gomathi Jayaraman,<sup>1</sup> Peter Y. Chuang,<sup>2</sup> Wei Fang,<sup>1</sup> Huabao Xiong,<sup>3</sup> Susana R. Neves,<sup>1,4</sup> Mohit R. Jain,<sup>5</sup> Hong Li,<sup>5</sup> Avi Ma'ayan,<sup>1</sup> Ronald E. Gordon,<sup>6</sup> John Cijiang He,<sup>1,2§¶</sup> Ravi Iyengar<sup>1,4§¶</sup>



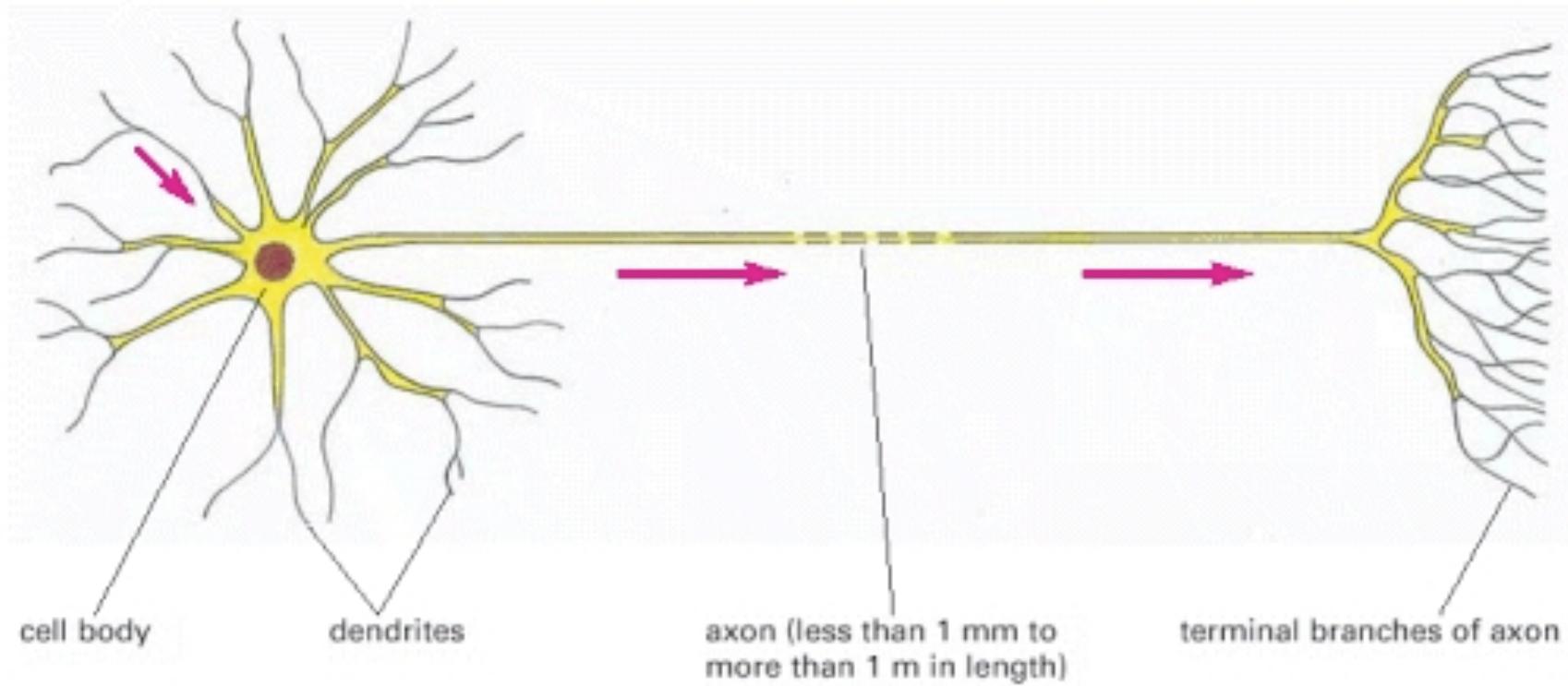


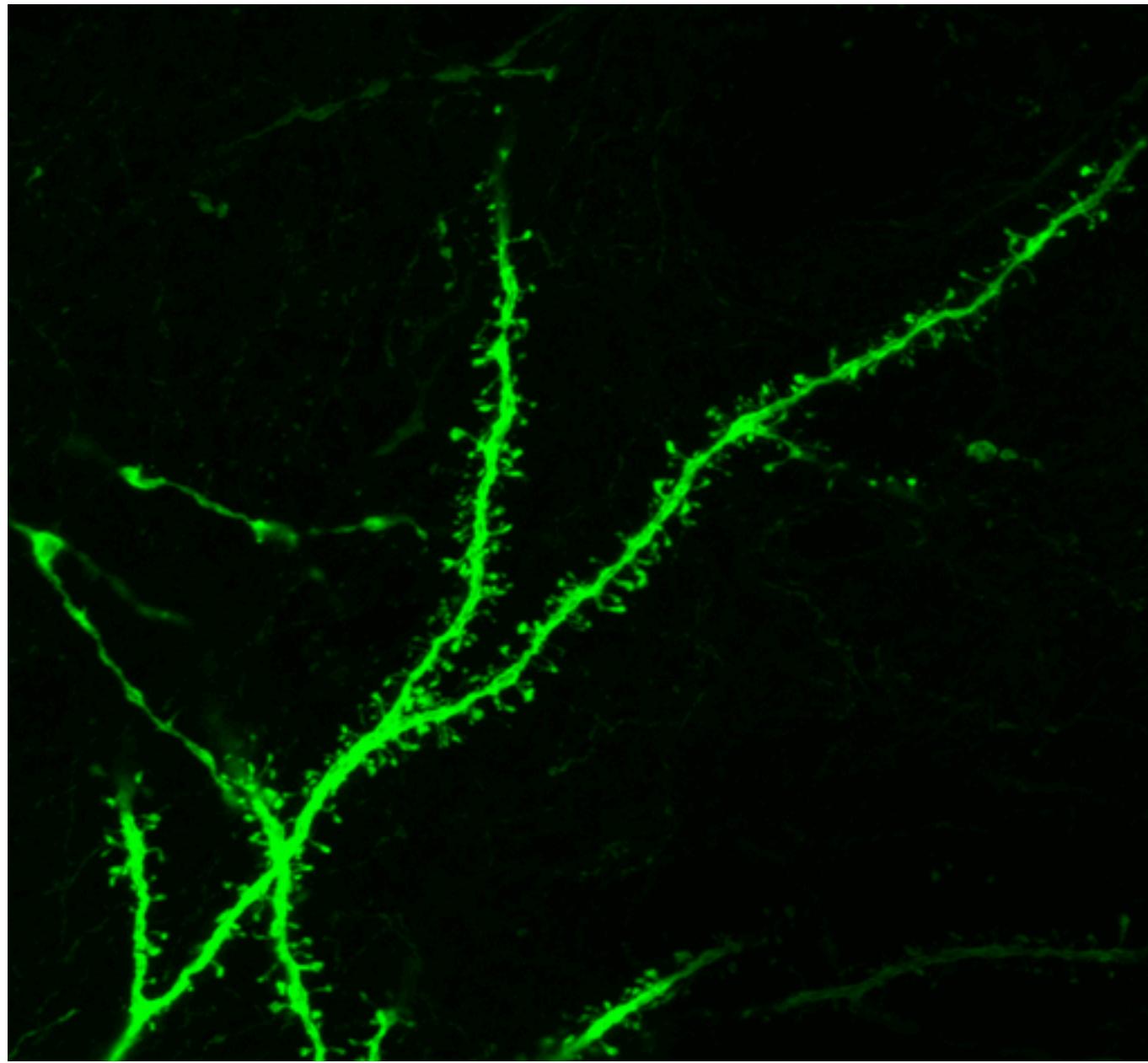
## Graphe dynamique

# Projets au CRIUSMQ

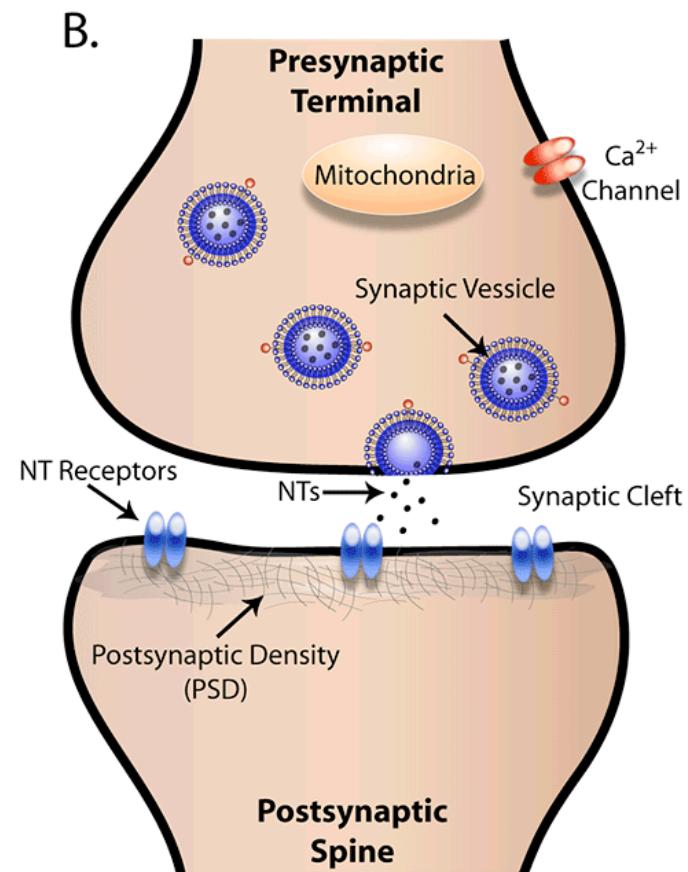
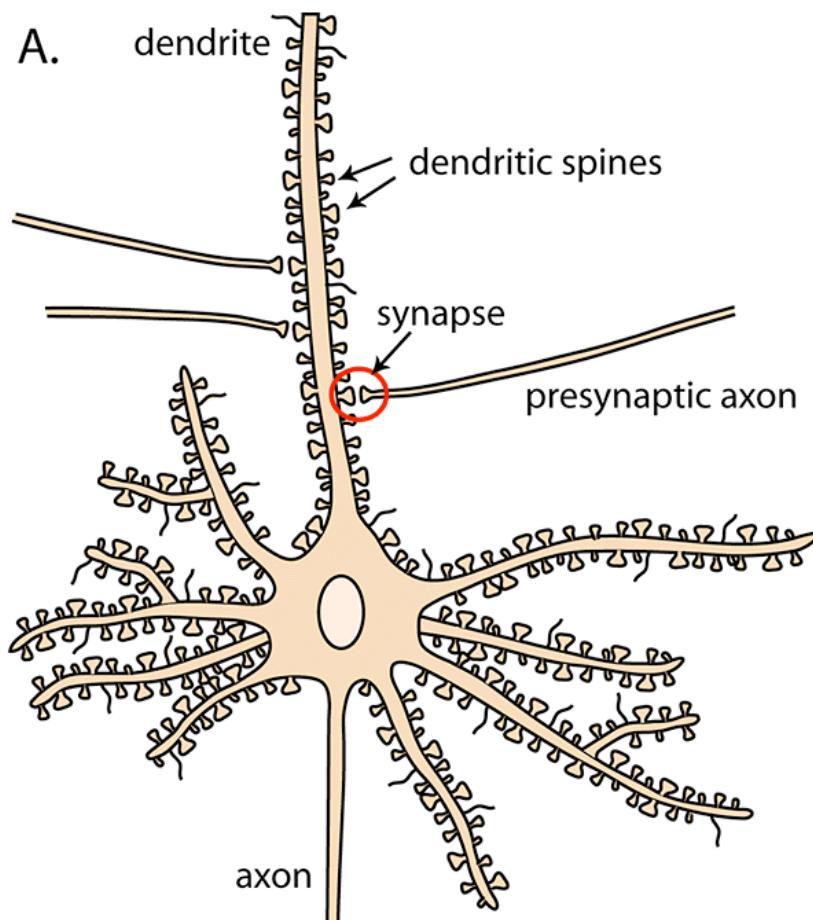
1. Modélisation du réseau de signalisation de la protéine Ras dans les neurones CA1.
2. Modélisation intégrée de l'électrophysiologie et de la biochimie des neurones.
3. Algorithme et outil pour la construction de graphes dynamiques
4. Modélisation de la régulation du métabolisme mitochondrial par les MAMs.
5. Exploration systématique du circuit neuronal de la nociception

# Le neurone

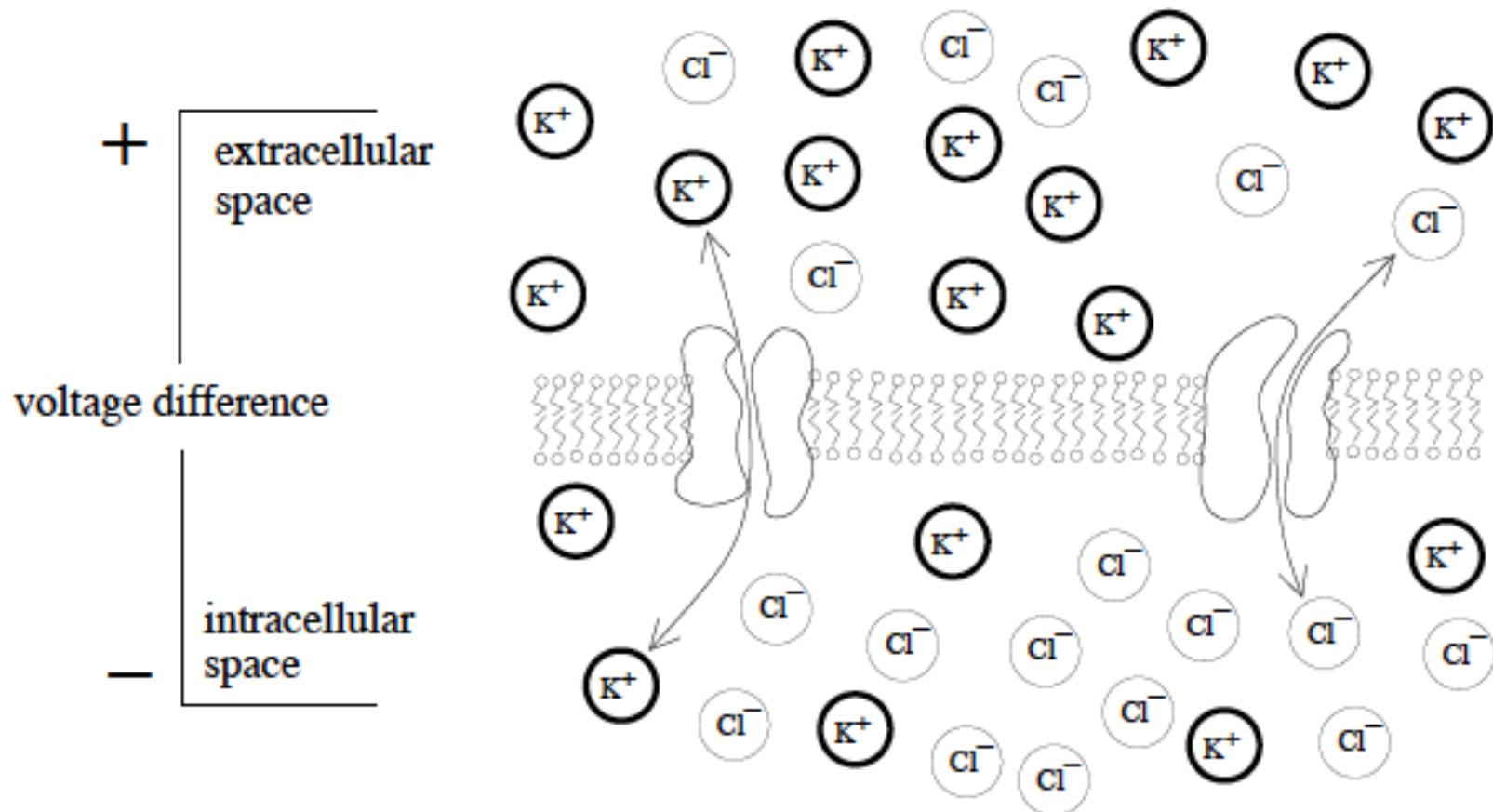




# Les épines: lieu des synapses



# Les neurones maintiennent une différence de charge électrique à leur membrane



# Modélisation électrique du neurone

Lorsqu'on impose un potentiel électrique, un courant se forme:

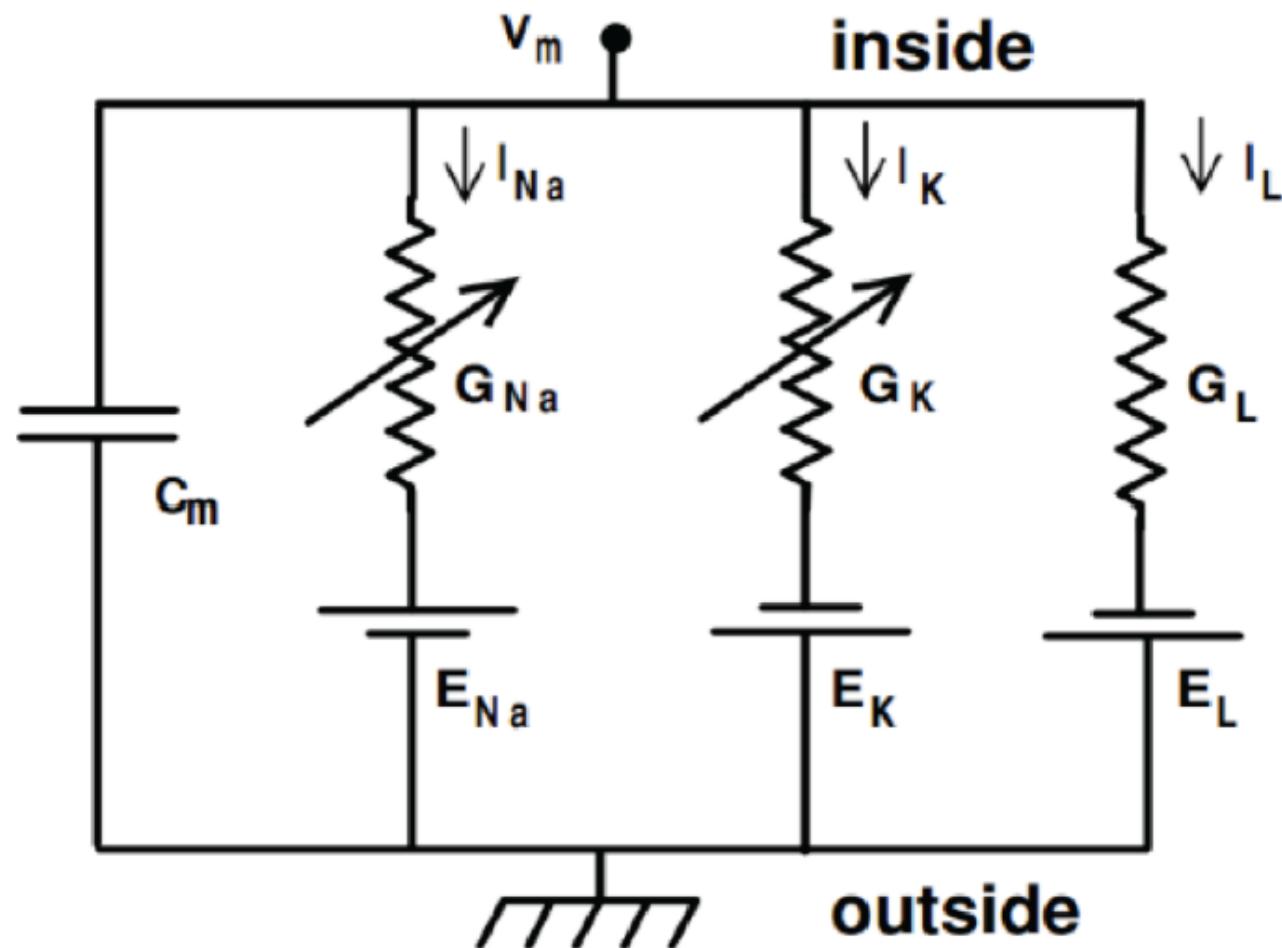
$$C \frac{d}{dt} V(t) = I(t)$$

Plus on s'éloigne du potentiel de repos, plus le courant est fort:

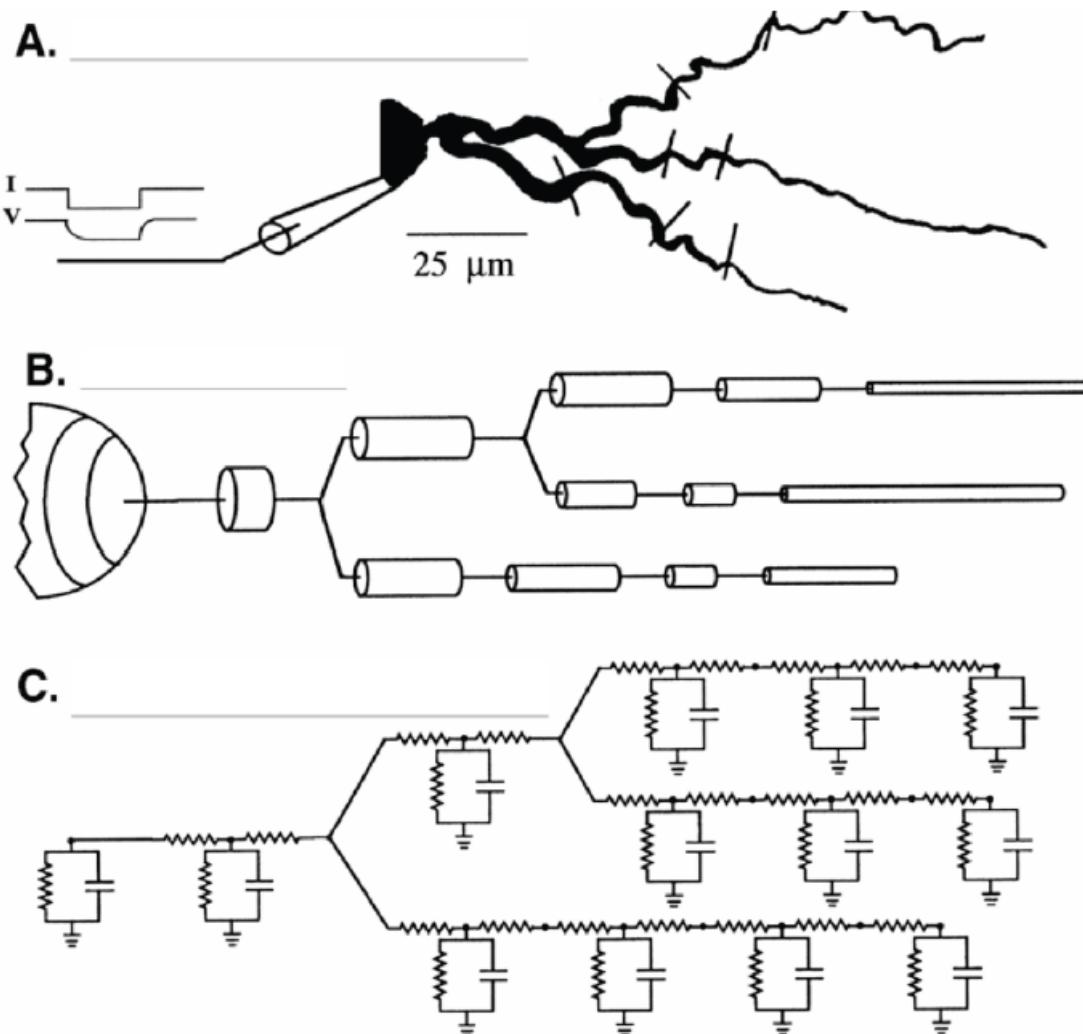
$$I(t) = g \cdot (E - V(t))$$

$$\frac{d}{dt} V(t) = \frac{g}{C} \cdot (E - V(t))$$

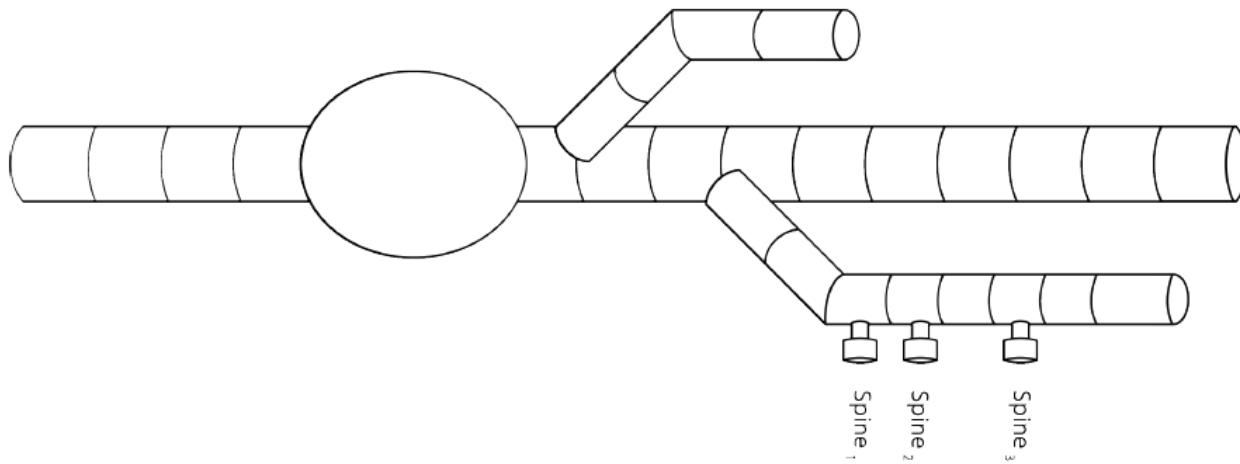
# Le comportement électrique du neurone est l'équivalent d'un circuit



On modélise la transmission spatiale du potentiel d'action avec un modèle à compartiments

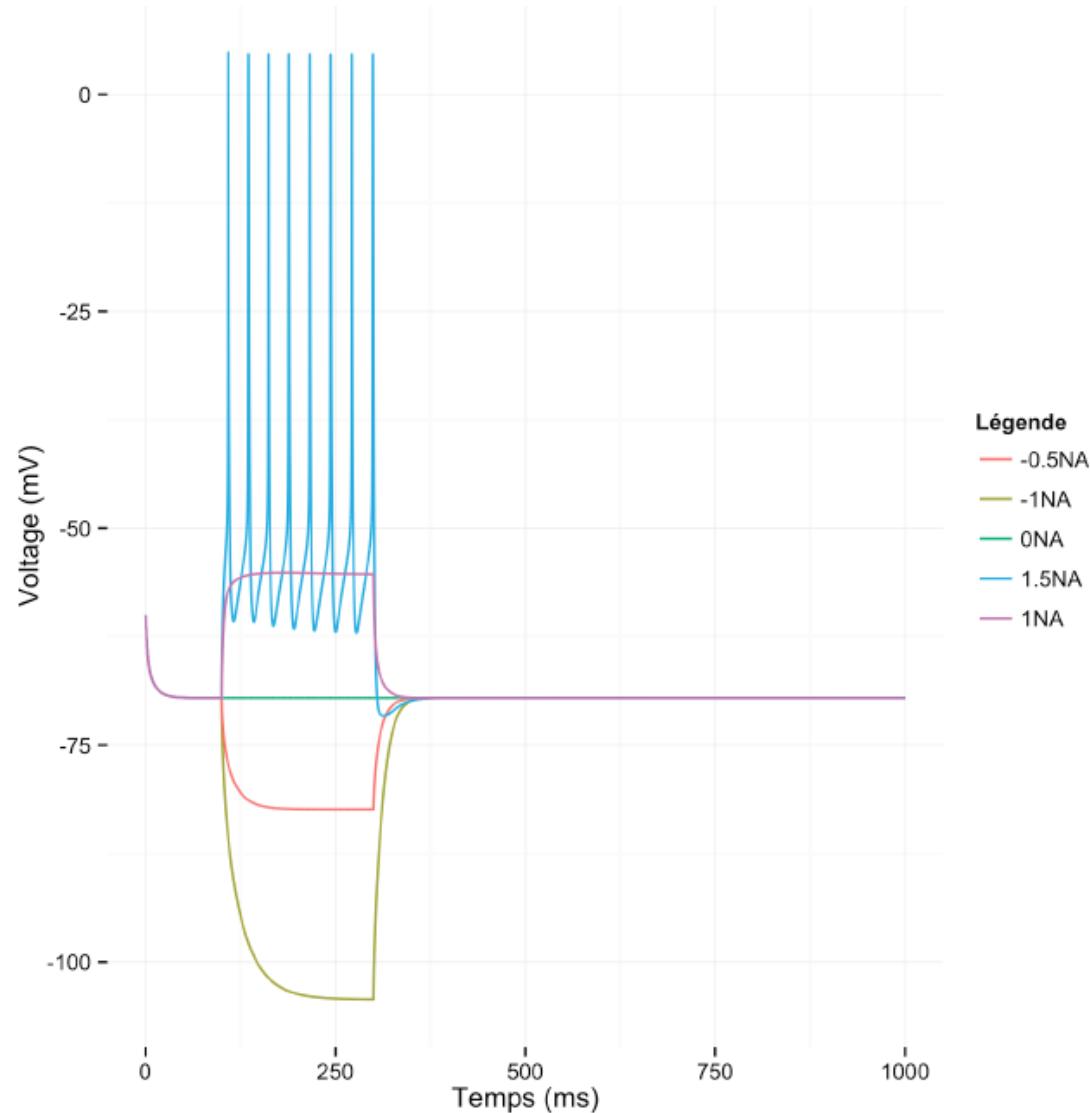


# Modèle de l'électrophysiologie

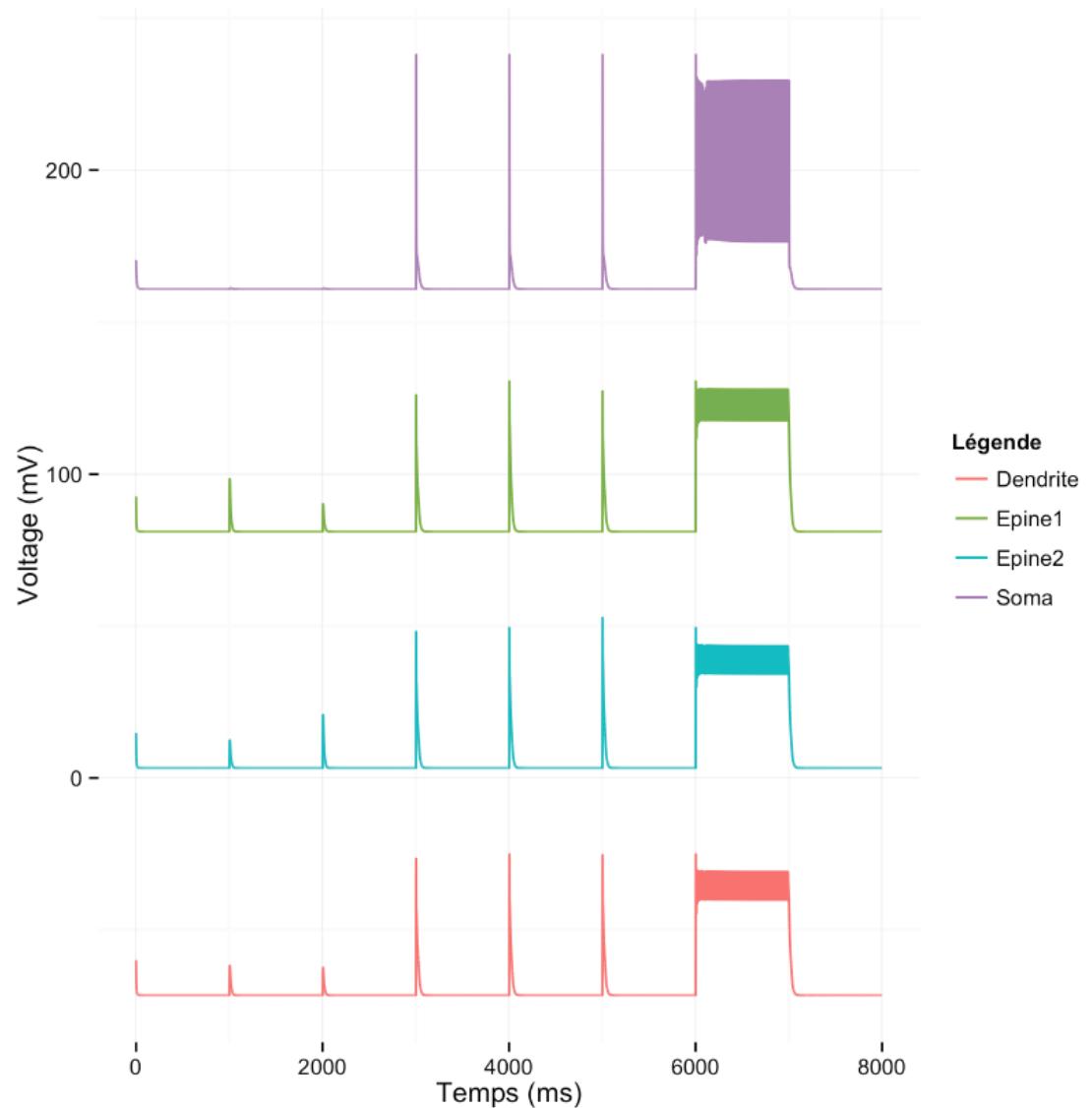
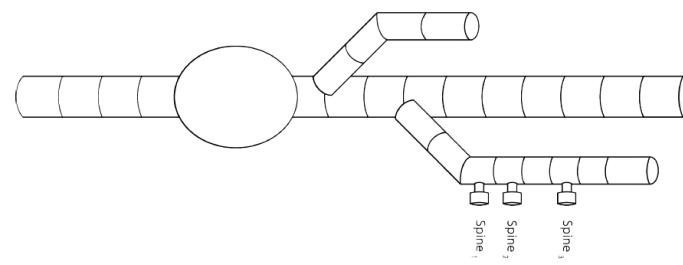


- Morphologie simple, incluant des dendrites, trois épines, un corps cellulaire et un axone.
- Des conductances ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ , AMPA et NMDA) sont réparties.

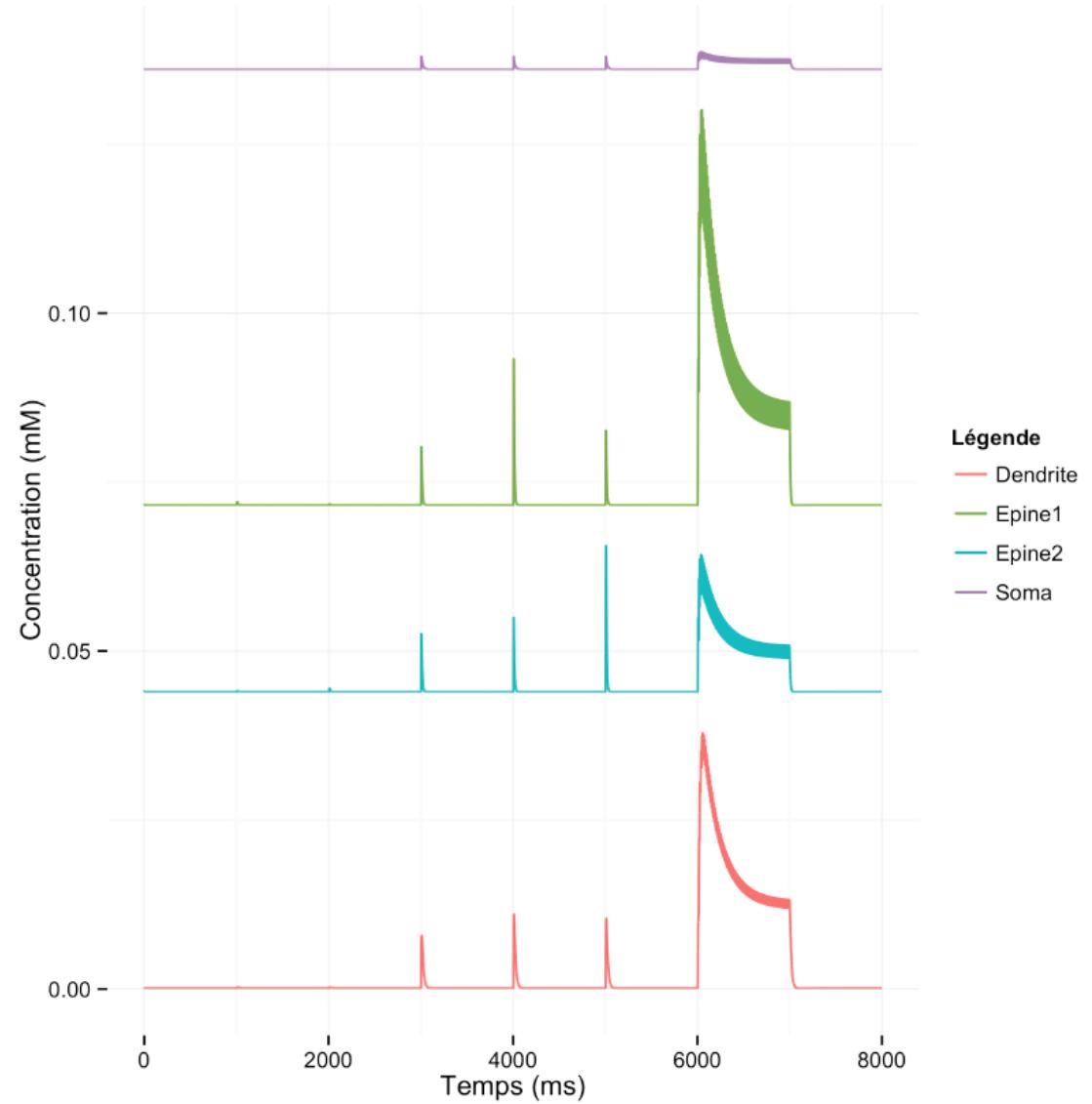
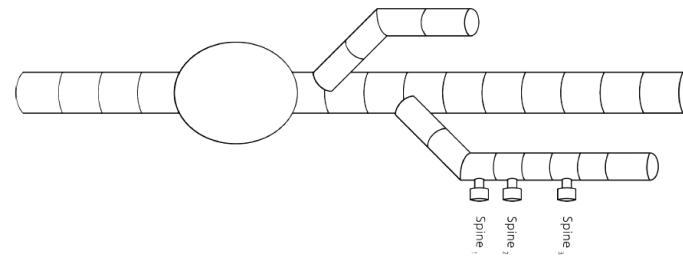
# Modèle électrique: résultats de simulation



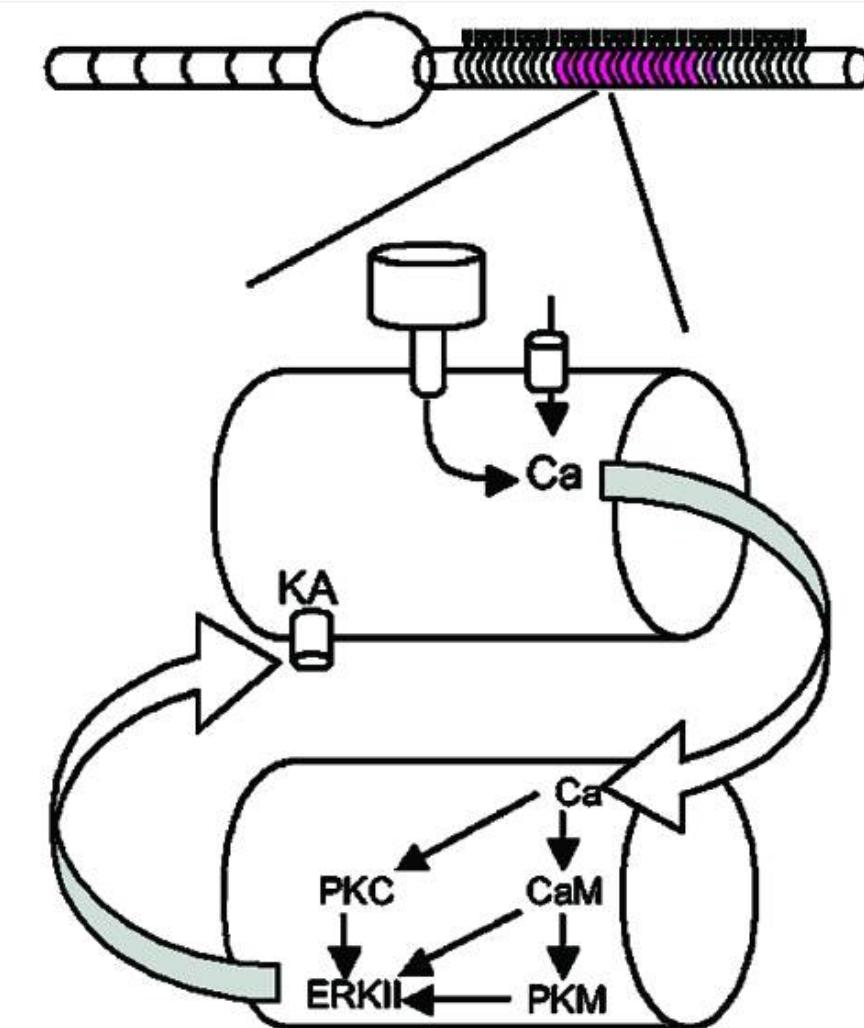
# Modèle électrique: résultats de simulation



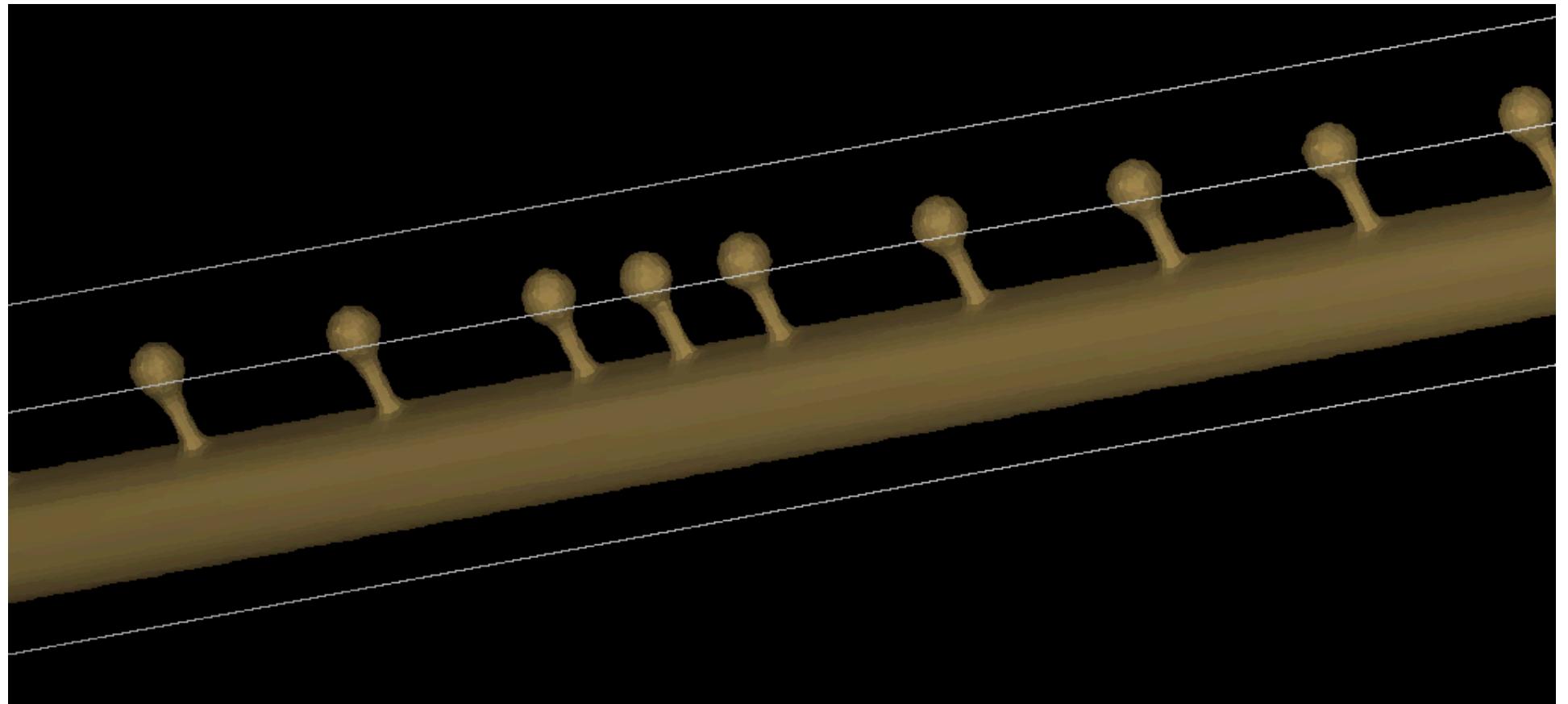
# Modèle électrique: résultats de simulation



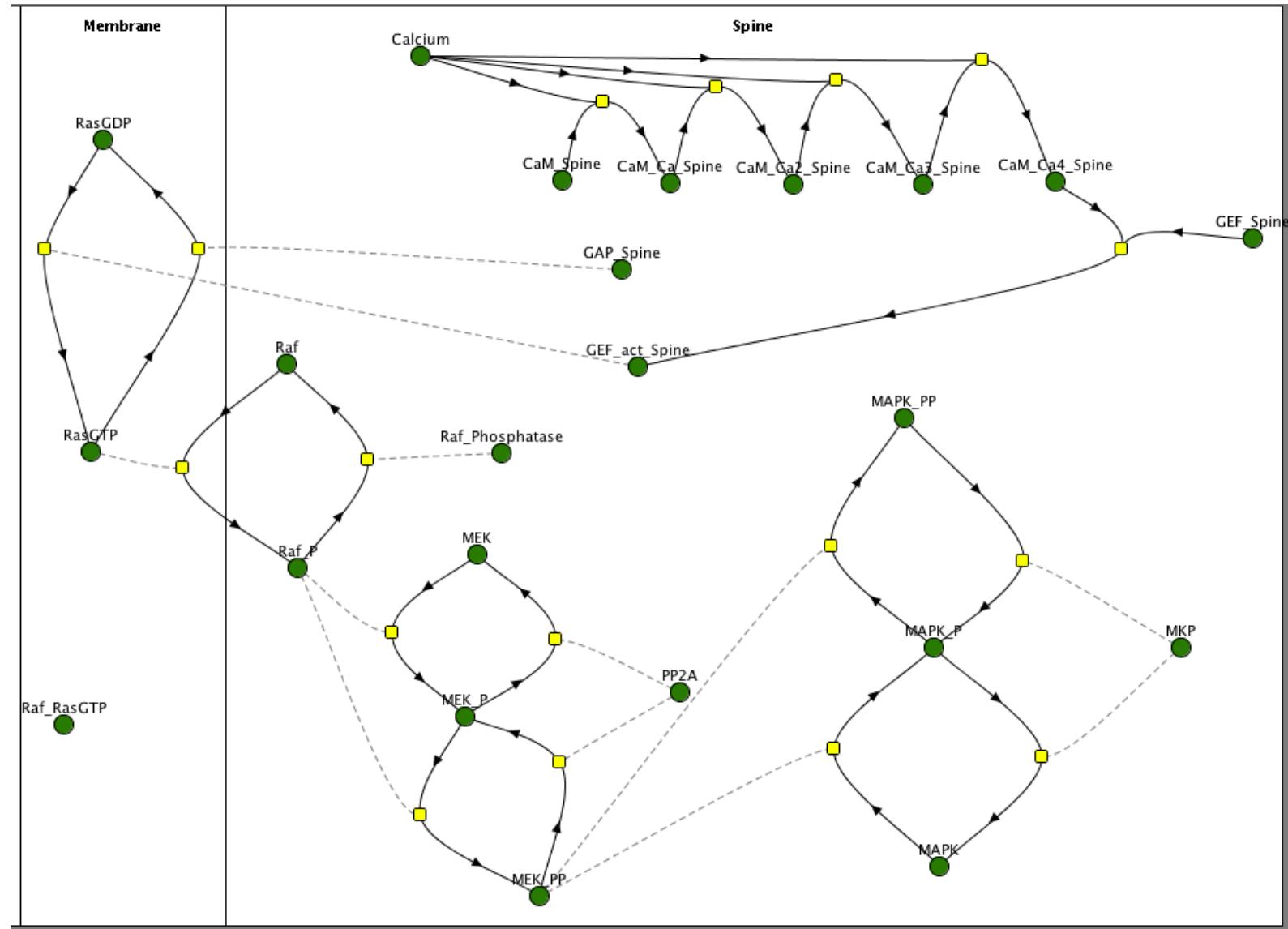
# Pourquoi le modèle électrique est-il insuffisant?



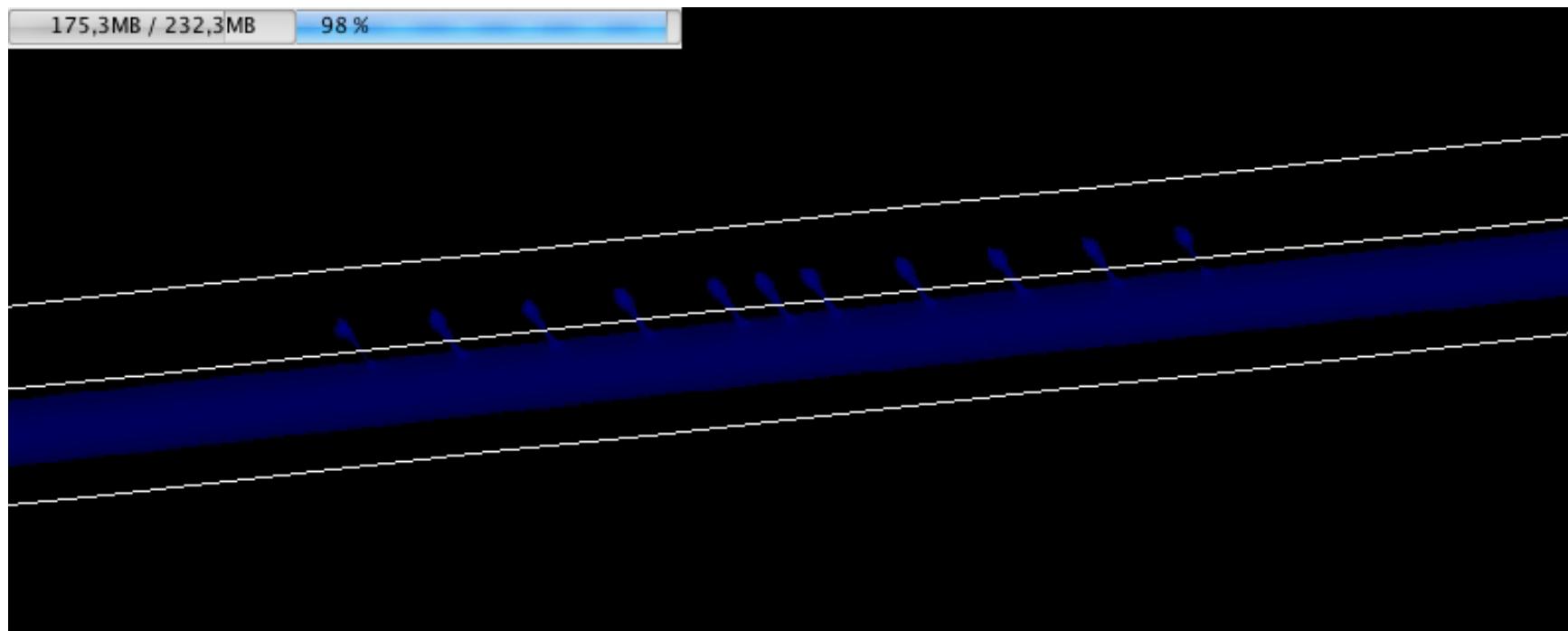
# Modèle biochimique: géométrie



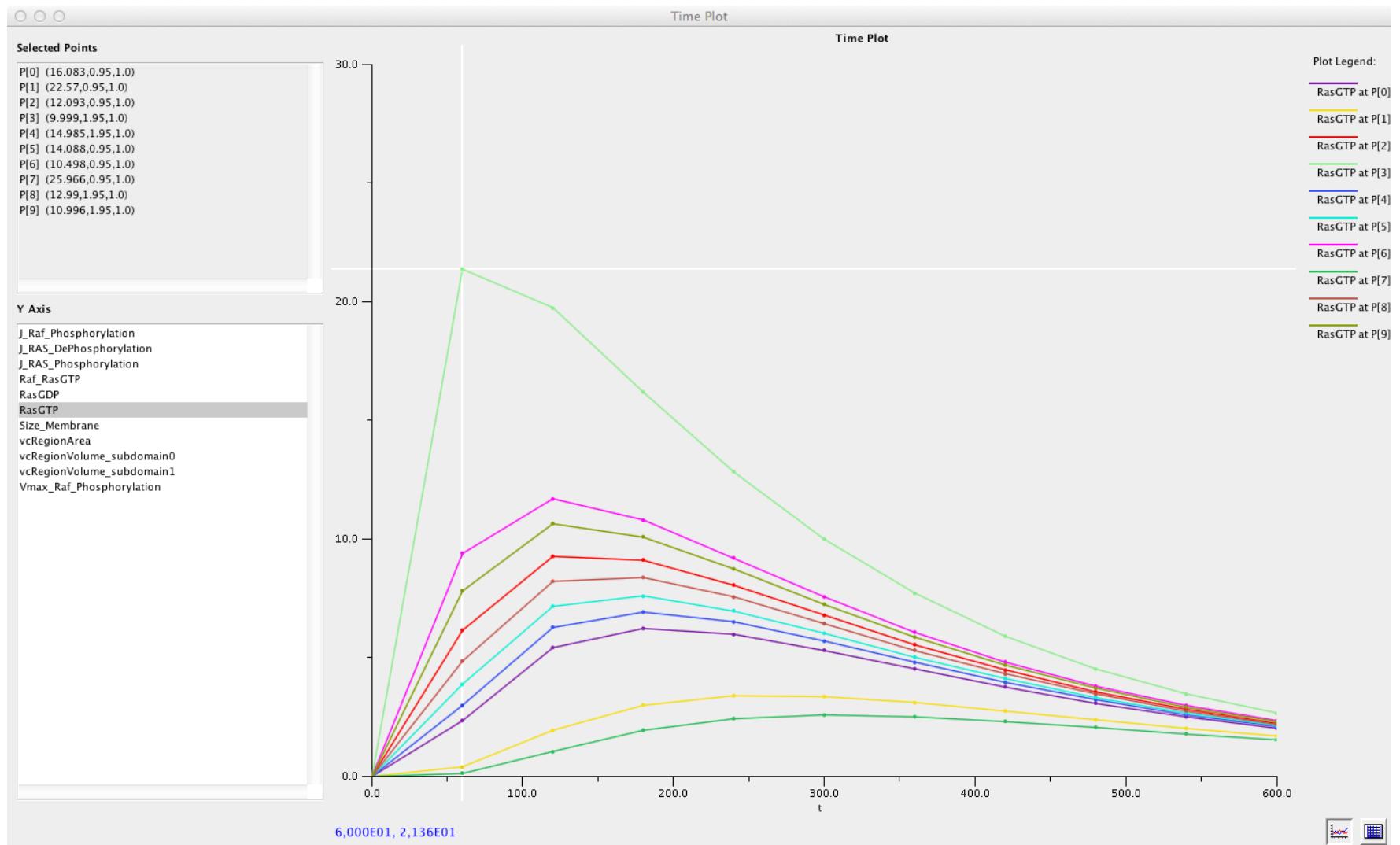
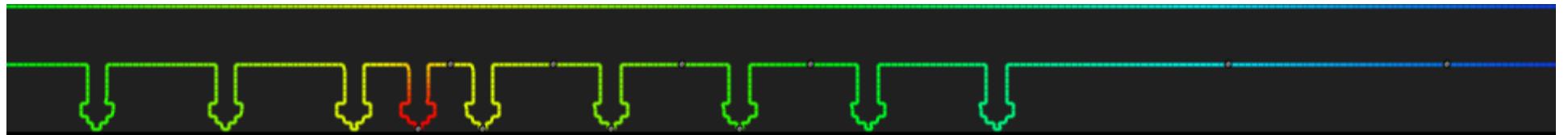
# Modèle biochimique: réactions



# Modèle biochimique: résultats de simulation



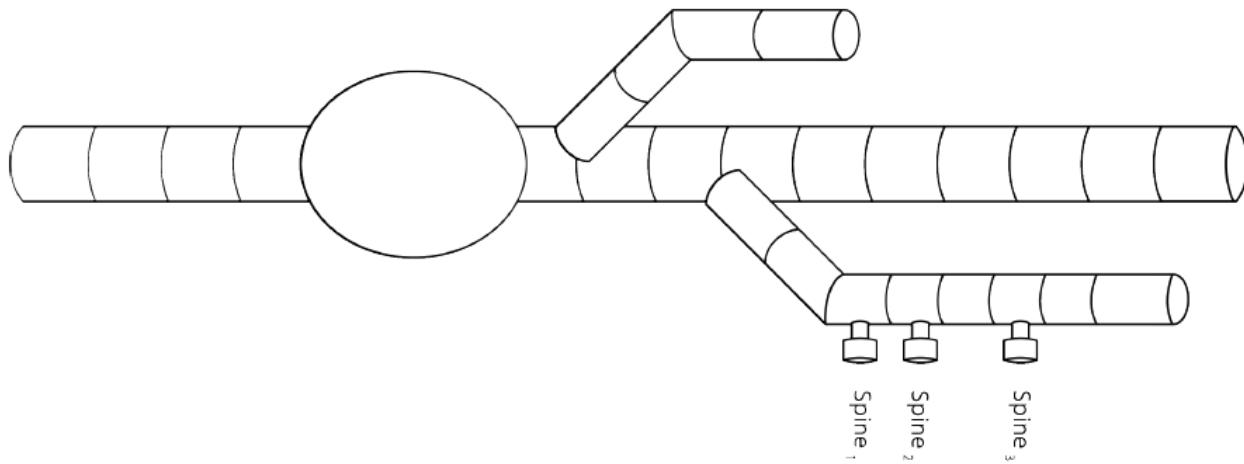
# Modèle biochimique: résultats de simulation



# Modèle biochimique: résultats de simulation

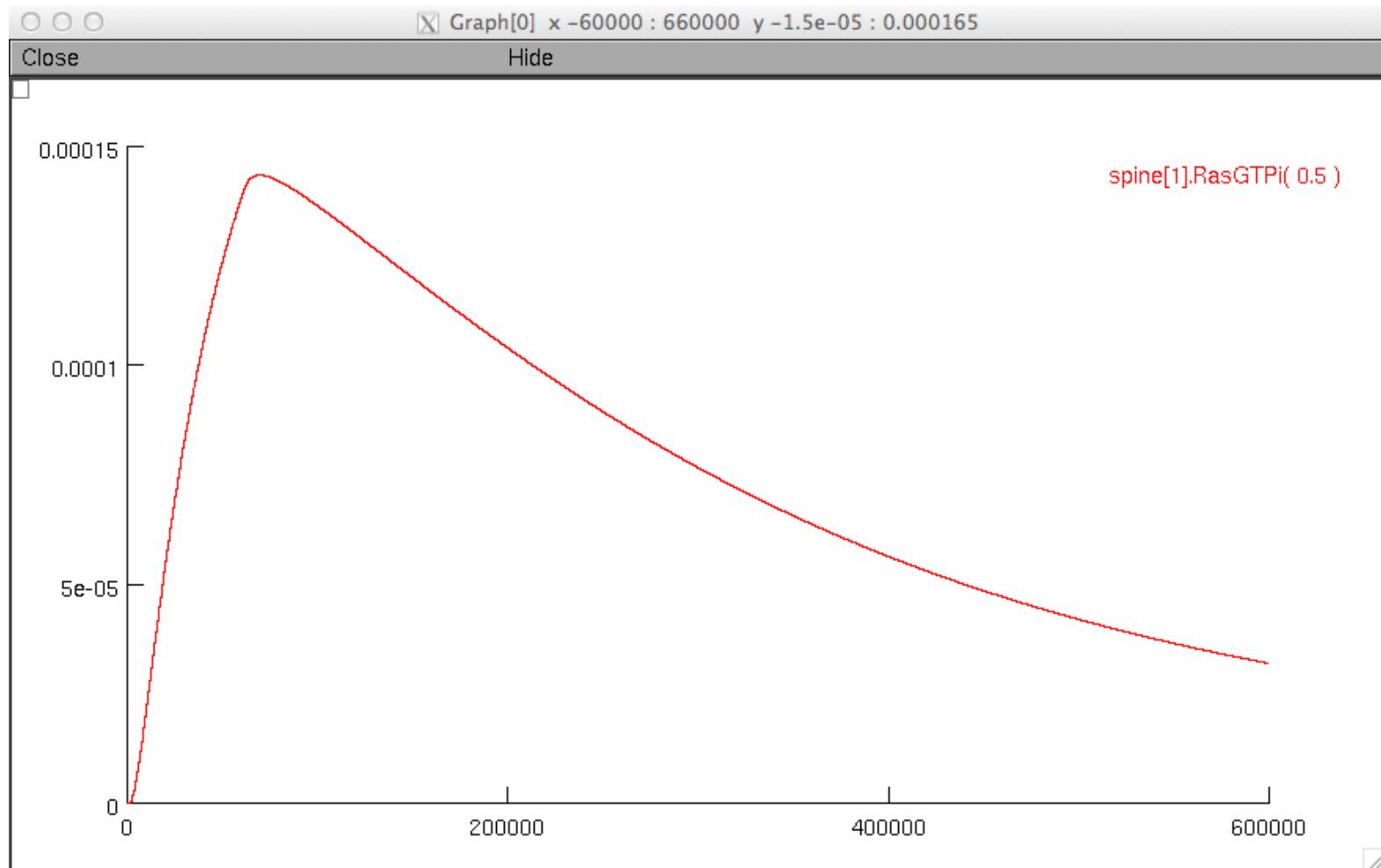


# Modèle biophysique intégré

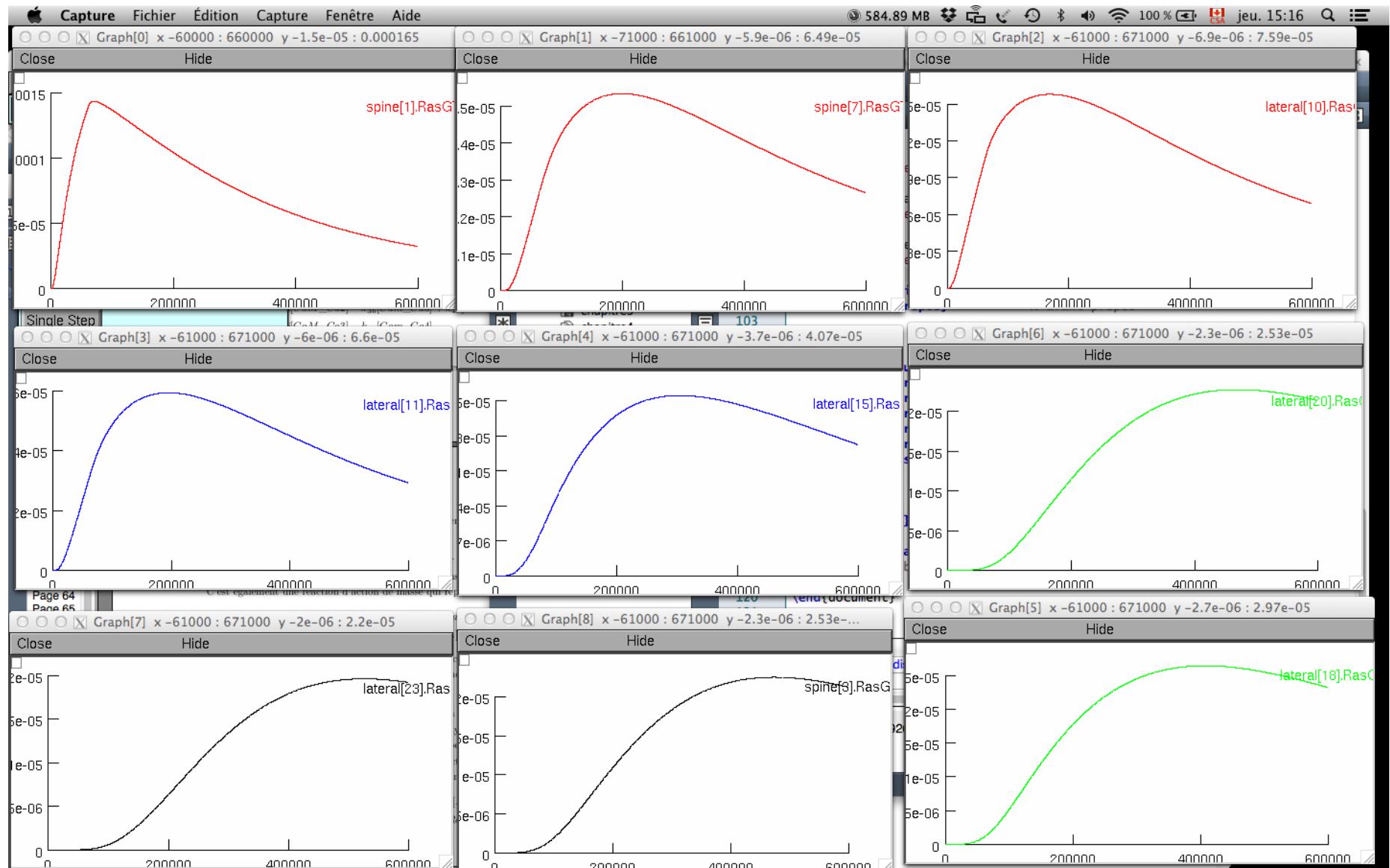


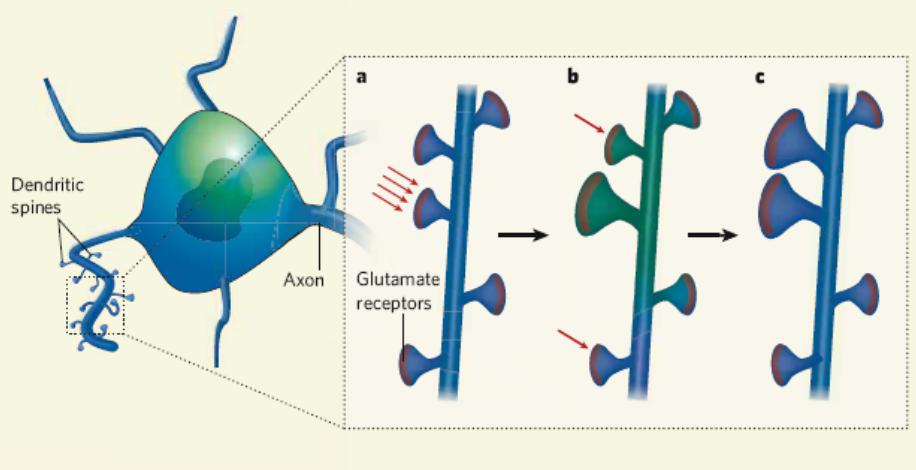
- Modèle électrique précédent
- Ajout des réactions biochimiques dans chaque compartiment
- Diffusion des molécules entre les compartiments

# Modèle intégré: résultats de simulation

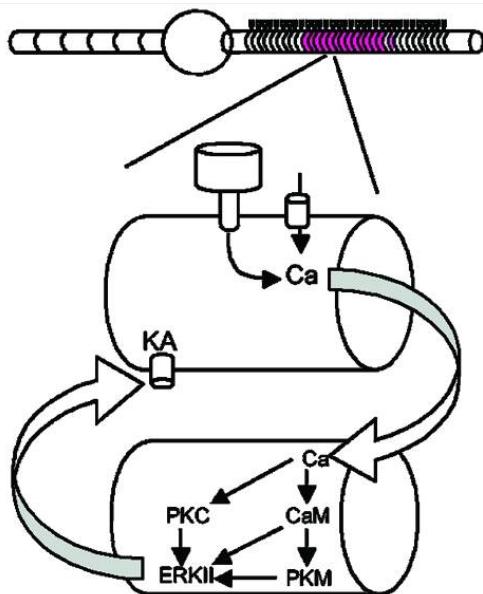


# Modèle intégré: résultats de simulation



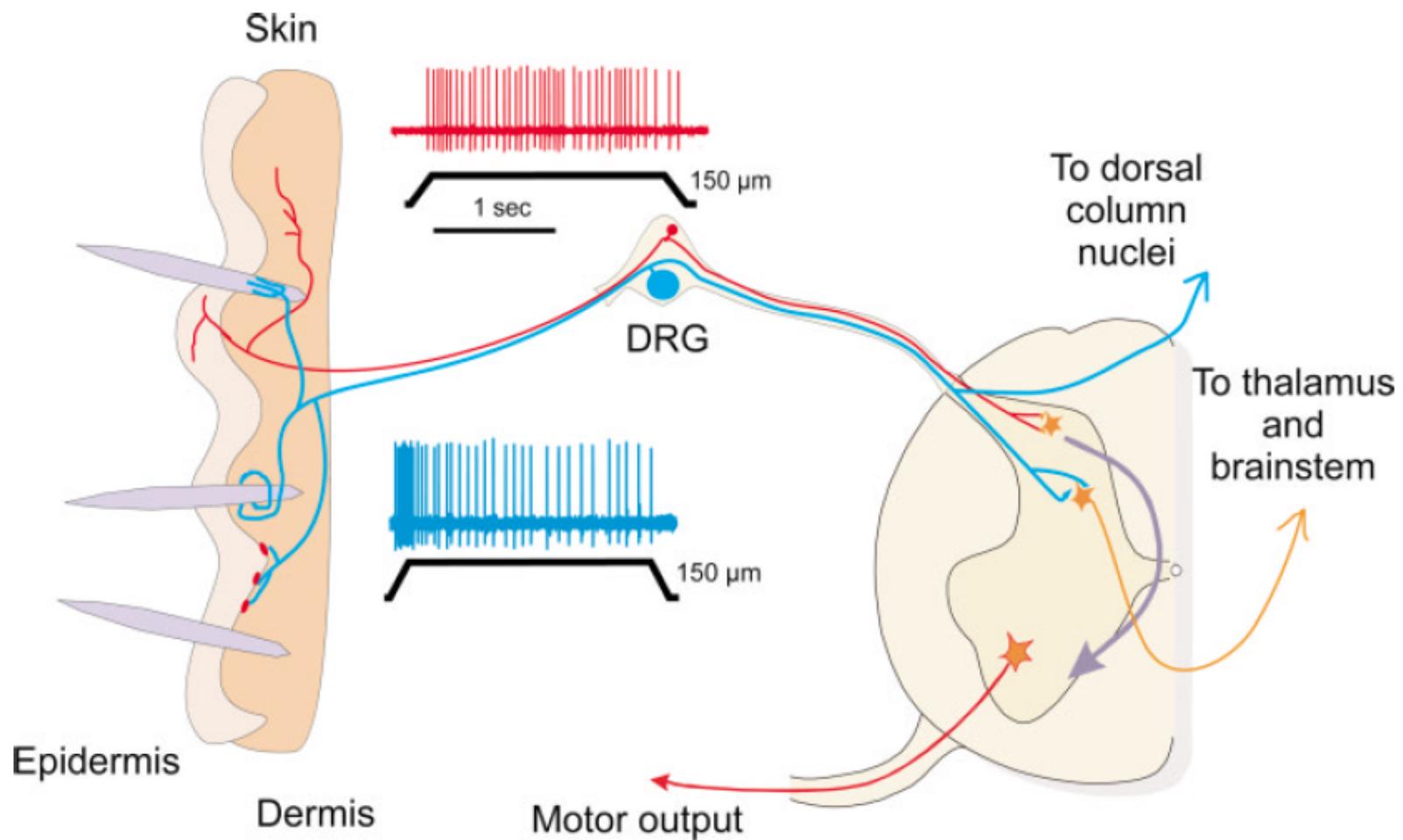


## Conclusion 1

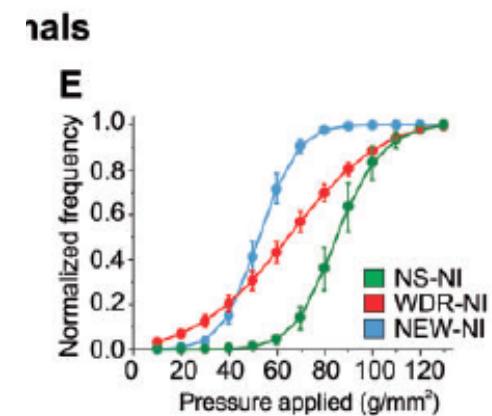
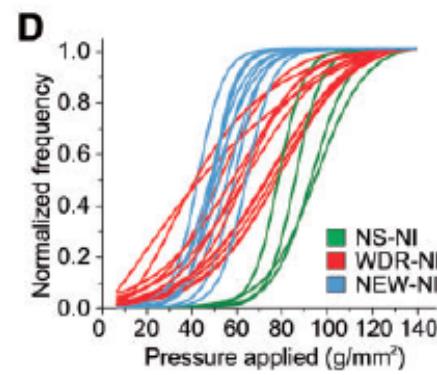
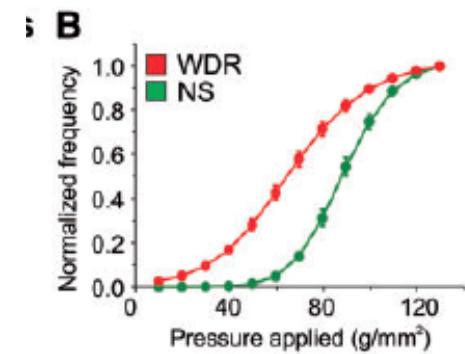
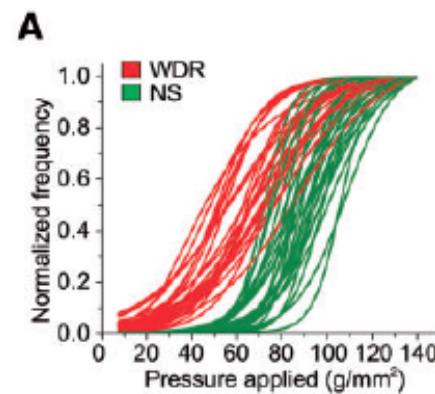
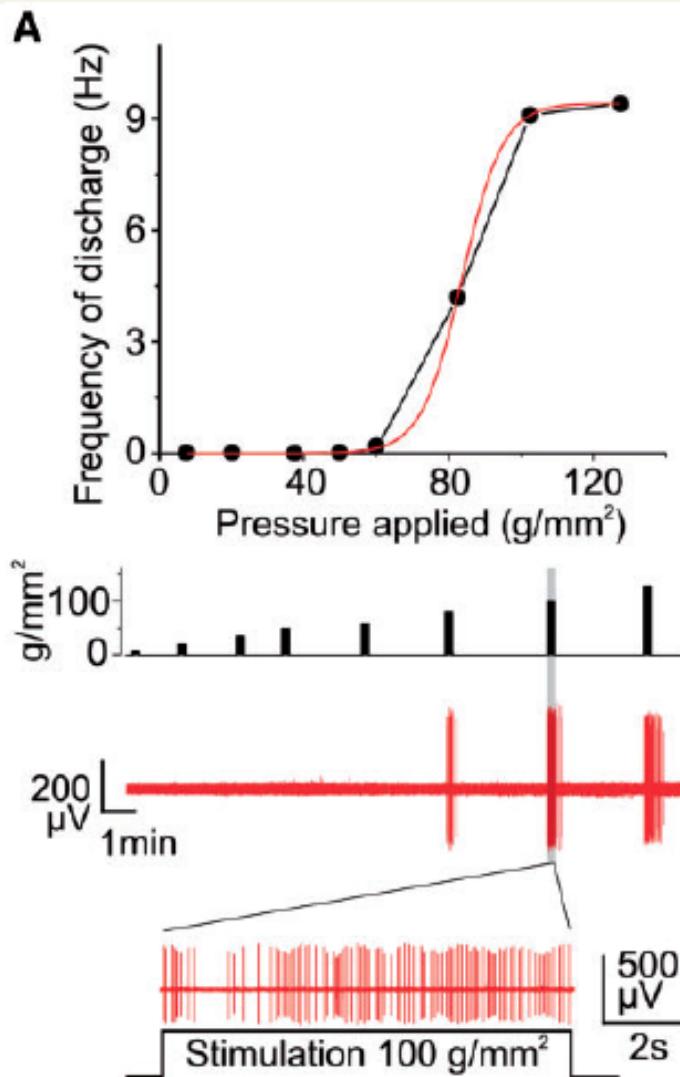


- Nous complèterons sous peu la modélisation du système complet.
- Nous pourrons étudier le phénomène d'interférence synaptique.
- Nous aurons développé une méthodologie de modélisation qui se combine parfaitement à la biophotonique.

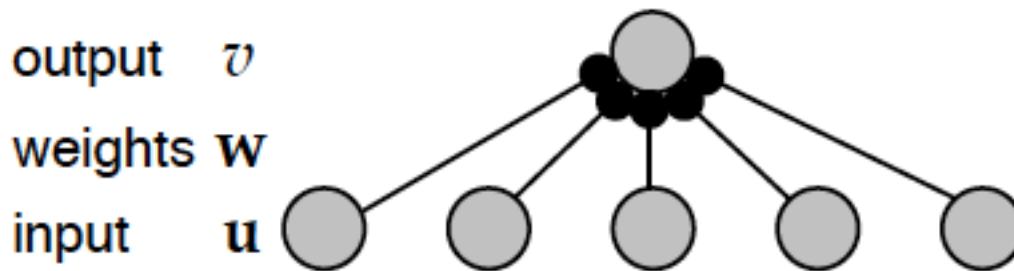
# Projet #2: Étude computationnelle du réseau neuronal de la nociception



# Données expérimentale



# Modélisation du réseau à l'aide de fonctions de transfert



$$I_s = \mathbf{w} \cdot \mathbf{u}$$

$$v = F(I_s) = [I_s]_+$$
$$[z]_+ = \begin{cases} 1 & \text{si } z > \gamma_2 \\ (z - \gamma_1)/(\gamma_2 - \gamma_1) & \text{si } \gamma_1 < z < \gamma_2 \\ 0 & \text{si } z < \gamma_1 \end{cases}$$

# Exploration de réseaux

- Réseaux à deux interneurones
  - 50 topologies.
- Réseaux à trois interneurones
  - 40000 topologies.
- Existe-t-il des topologies contre-intuitives offrant les mêmes capacités de traitement de signal?

# Remerciements

Mazid Osseni

Jaume Masdevall

Anh-Tuan Trinh

Simon Gamache

Pierre-Alexandre St-Jean

Nicolas Doyon

Patrick Desrosiers

Yves de Koninck

Guillaume Lavertu

Luca Pelligrini

Paul de Koninck

