

Modèles mathématiques et computationnels en neurosciences

UE 4I702

mathieu.desroches@inria.fr

denis.sheynikhovich@upmc.fr

Plan de la 2^e partie (6/03 - 07/05)

| 4I702: Calendrier 2014-15 (Partie 2) | | | | |
|--------------------------------------|------------|--|---|--|
| | | 8h30 - 10h30 | 10h45 - 12h45 | |
| vendredi | 06/03/2015 | CM6 : Denis SHEYNIKHOVICH salle 14.24.103 | | |
| Jeudi | 12/03/2015 | TD : Denis SHEYNIKHOVICH salle 24.34.202 | TD/THE : Denis SHEYNIKHOVICH salle 14.15.408 | |
| vendredi | 13/03/2015 | CM7 : Denis SHEYNIKHOVICH salle 14.24.103 | | |
| 16/3/2015 - 20/3/2015 | | Pas de cours / TD | | |
| Jeudi | 26/03/2015 | TD : Denis SHEYNIKHOVICH salle 24.34.202 | TD/THE : Denis SHEYNIKHOVICH salle 14.15.408 | |
| vendredi | 27/03/2014 | CM8 : Denis SHEYNIKHOVICH salle 14.24.103 | | |
| Jeudi | 02/04/2014 | TD : Denis SHEYNIKHOVICH salle 24.34.202 | TD/THE : Denis SHEYNIKHOVICH salle 14.15.408 | |
| vendredi | 03/04/2014 | CM9 : Denis SHEYNIKHOVICH salle 14.24.103 | | |
| Jeudi | 09/04/2014 | Pas de TD | | |
| vendredi | 10/04/2015 | CM10 : Bruno DELORD salle 14.24.103 | | |
| Jeudi | 16/04/2015 | TD : Denis SHEYNIKHOVICH salle 24.34.202 | TD/THE : Denis SHEYNIKHOVICH salle 14.15.408 | |
| 20/4/2015 - 01/5/2015 | | Pas de cours /TD | | |
| Jeudi | 07/05/2015 | TD : Bruno DELORD salle 24.34.202 | TD/THE : Bruno DELORD salle 14.15.408 | |
| 11/5/2015 - 15/5/2015 | | Semaine de révision | | |
| 19/5/2015 - 26/5/2015 | | Examens | | |

Examens (la semaine 19/05 - 26/05)

1. Projet par trinômes + présentation orale (5 minutes par personne) : 40 %
2. Examen écrit de 2h : 60%

Plan de la 2^e partie (6/03 - 07/05)

Modèles mathématiques des bases physiologiques du traitement de l'information, de l'apprentissage et de la mémoire

- I. Modèles de neurones et codage neuronal
- II. Apprentissage supervisé et réseaux de neurones de type “feed-forward”
- III. Apprentissage non-supervisé et réseaux récurrents
- IV. Apprentissage par renforcement
- V. Modèles biophysiques de l'apprentissage neuronal

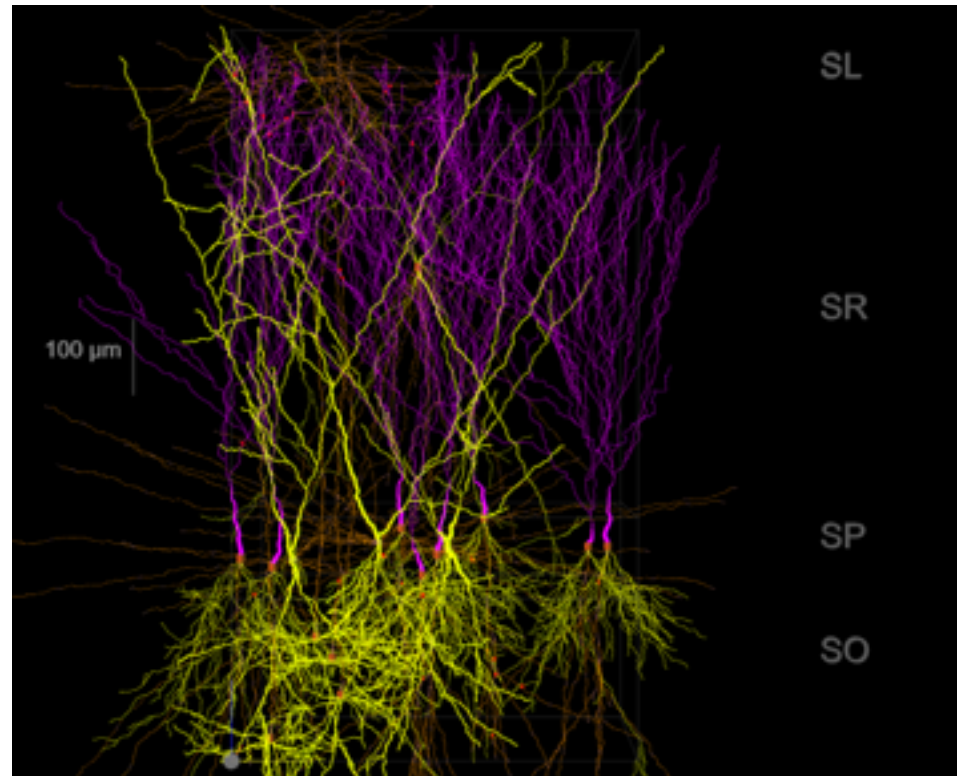
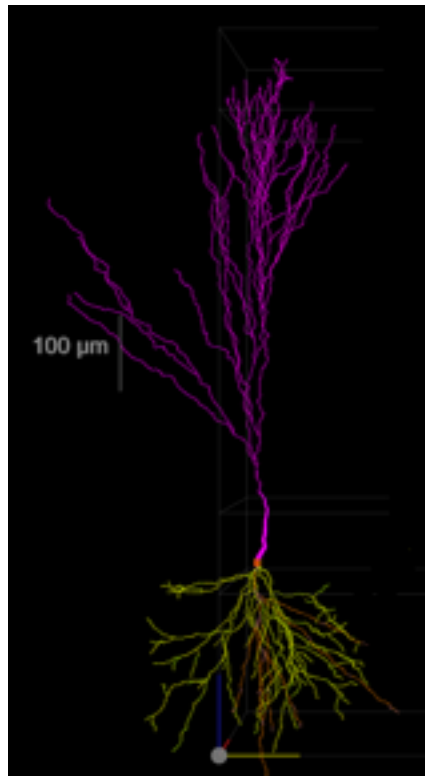
I. Modèles de neurones et codage neuronal

- Différents niveaux de la modélisation neuronale
- Codage neuronal et la transmission d'information
- Communication neuronale

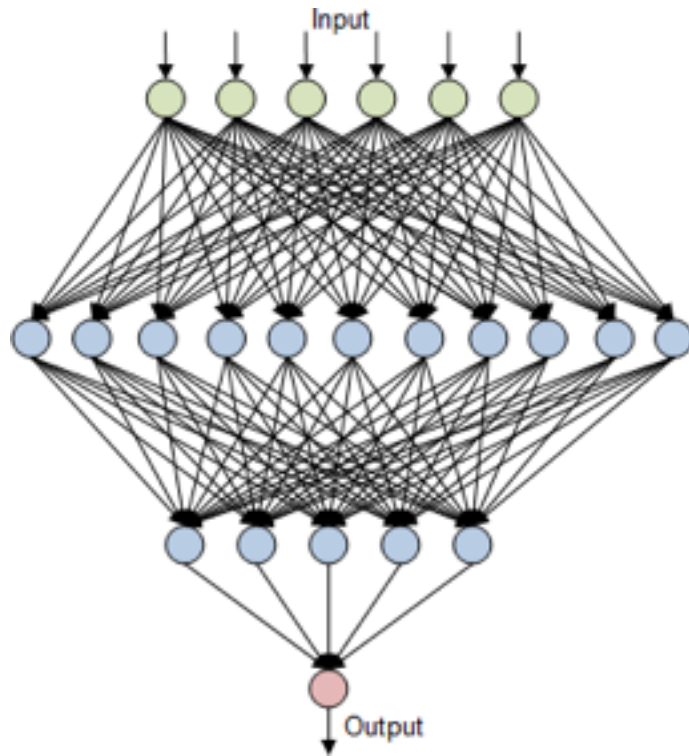
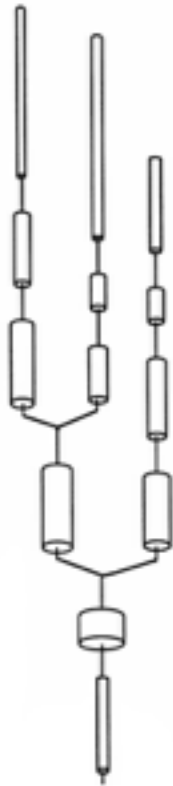
Pourquoi modélisation en neurosciences ?

- **BRAIN Initiative : \$300 millions par an pendant 10 ans**
“focuses on advancing our technological capabilities for understanding how circuits of interacting neurons function to create behavior”
- **Human brain project, 1.19 milliards d’euros pour 10 ans**
“[simuler](#) le fonctionnement du [cerveau](#) humain grâce à un [superordinateur](#), et dont les résultats obtenus ont pour but de développer de nouvelles thérapies médicales plus efficaces sur les maladies [neurologiques](#)”
- **DARPA / SyNAPSE Program : \$102.6 millions pour 3 ans**
“to build an electronic microprocessor system that matches a mammalian brain in function, size, and power consumption ”

Neurones et réseaux de neurones

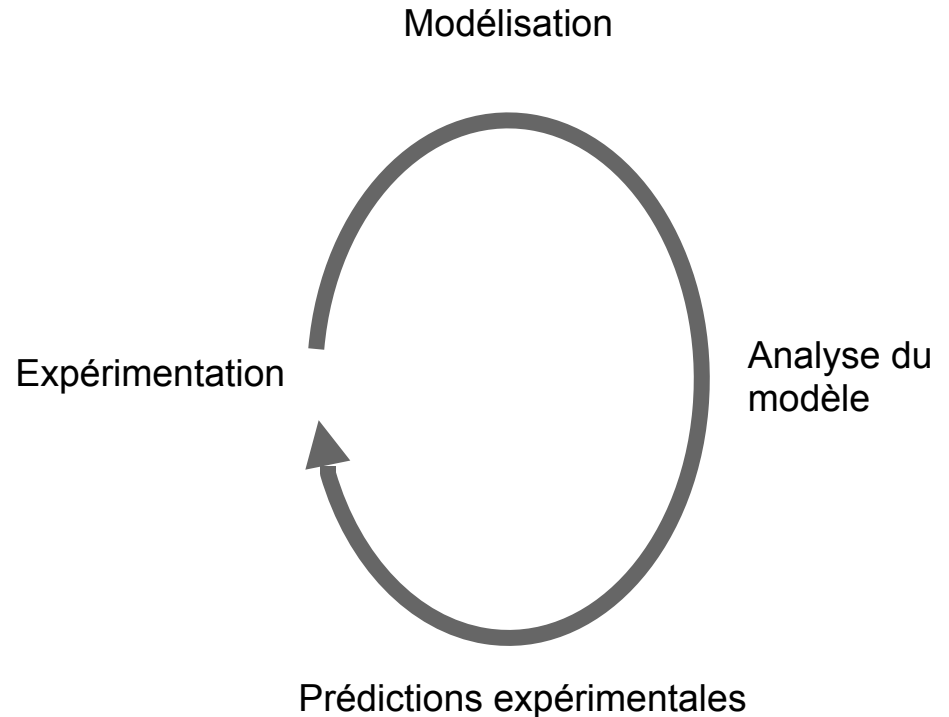


Neurones et réseaux de neurones



Modélisation computationnelle pour les neurosciences

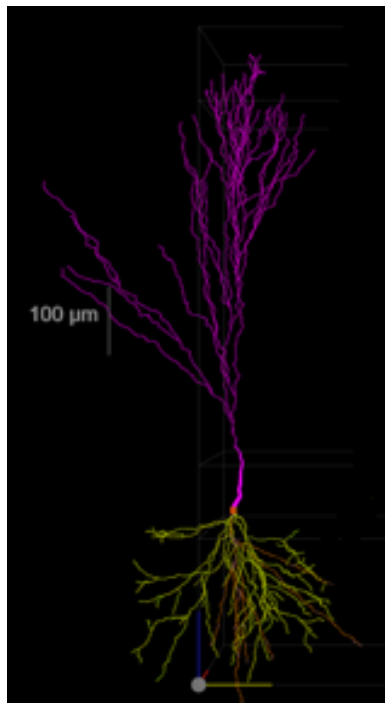
- Trouver des principes sous-tendant des phénomènes biologiques observés expérimentalement
- Unifier des données expérimentales sur différents niveaux d'organisation neuronale dans un modèle intégré
- Faire un lien entre des activités neuronales et comportement



Objectif : comprendre le fonctionnement des réseaux neuronaux biologiques au niveau computationnel

Différents niveaux de la modélisation neuronale

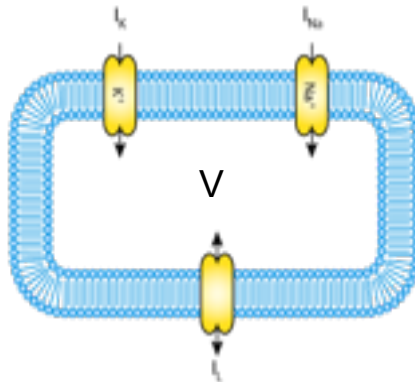
Différents niveaux de la modélisation neuronale



Différents niveaux de la modélisation neuronale

le modèle de
Hodgkin-Huxley

(et ces réductions
à 2D :
FitzHugh - Nagumo
Morris-Lecar)



$$V' = I_{\text{appl}} - \bar{g}_K m^3 h (V - V_K) - \bar{g}_{Na} n^4 (V - V_{Na}) - \bar{g}_L (V - V_L)$$

$$m' = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m$$

$$n' = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$

$$h' = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.$$

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1(V + 40)}{(1 - \exp(-(V + 40)/10))}$$

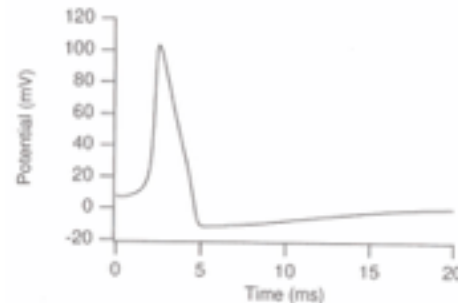
$$\beta_m(V) = 4 \exp(-(V + 65)/18)$$

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(V + 55)}{(1 - \exp(-(V + 55)/10))}$$

$$\beta_n(V) = 0.125 \exp(-(V + 65)/80)$$

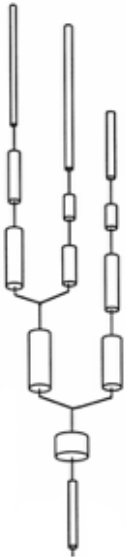
$$\alpha_h(V) = 0.07 \exp(-(V + 65)/20)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{(1 + \exp(-(V + 35)/10))}$$



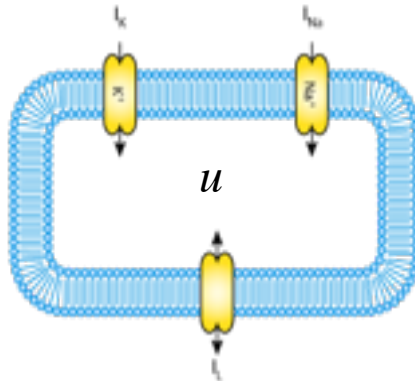
Différents niveaux de la modélisation neuronale

des modèles à
plusieurs
compartiments



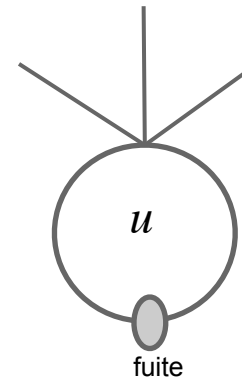
le modèle de
Hodgkin-Huxley

(et ces réductions
à 2D :
FitzHugh - Nagumo
Morris-Lecar)

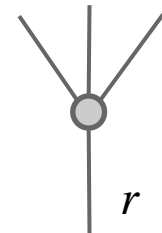


le modèle
Intègre - et - tire

(et ces variants :
linéaire, non-
linéaire, SRM,
etc)



des modèles à
taux de décharge

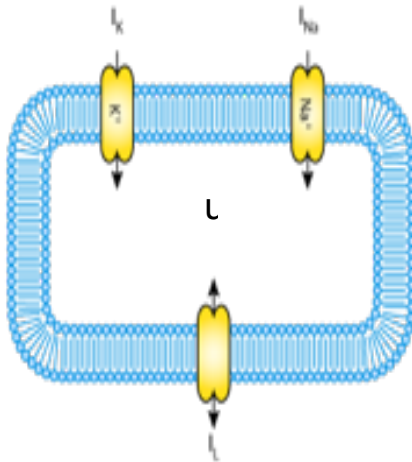


- de plausibilité biologique, + facile à analyser

Le modèle à un compartiment de type Hodgkin-Huxley

le modèle de
Hodgkin-Huxley

(et ces réductions
à 2D :
FitzHugh - Nagumo
Morris-Lecar)



Le modèle est trop simplifié :

- plupart de neurones ont une structure morphologique beaucoup plus complexe
- il y a plusieurs type de canaux ioniques

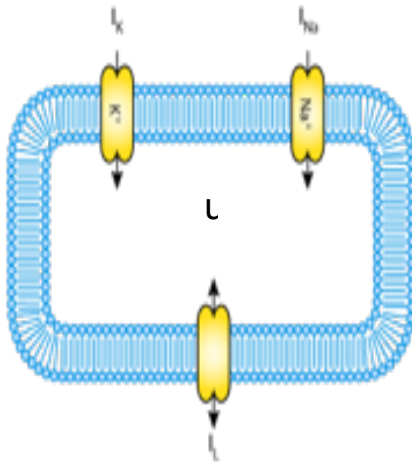
Le modèle est trop complexe :

- dynamique complexe
- l'analyse d'un réseau des neurones est excessivement complexe

Le modèle à un compartiment de type Hodgkin-Huxley

le modèle de
Hodgkin-Huxley

(et ces réductions
à 2D :
FitzHugh - Nagumo
Morris-Lecar)



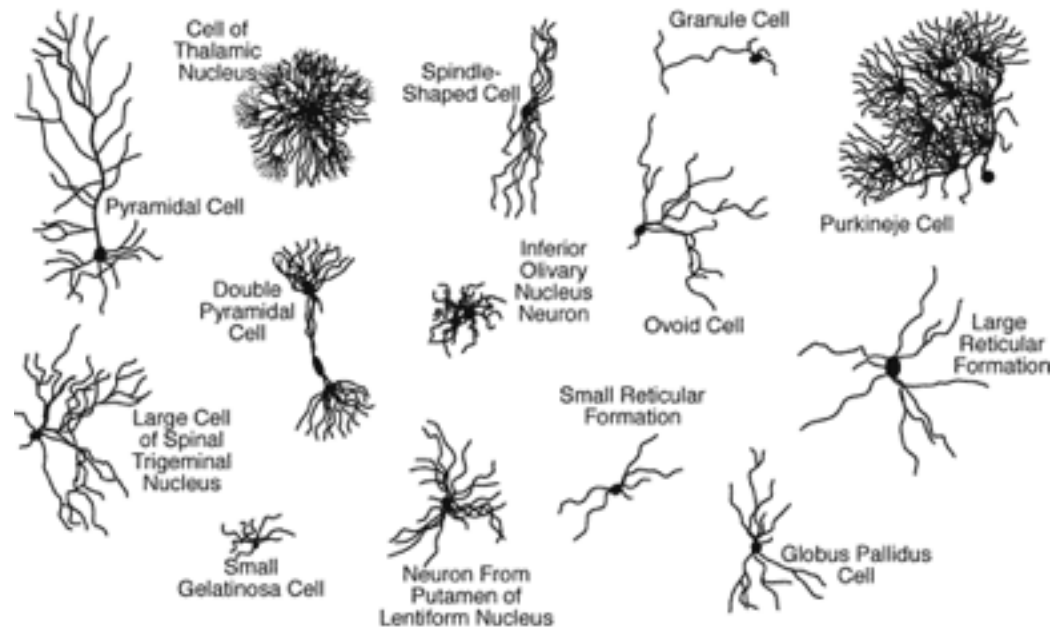
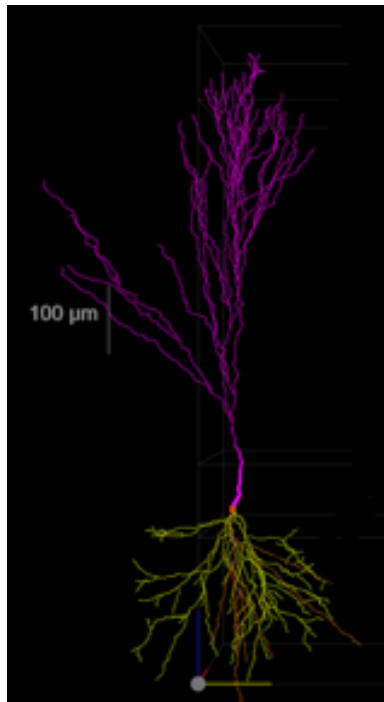
Le modèle est **trop simplifié** :

- plupart de neurones ont une structure morphologique beaucoup plus complexe
- il y a plusieurs type de canaux ioniques

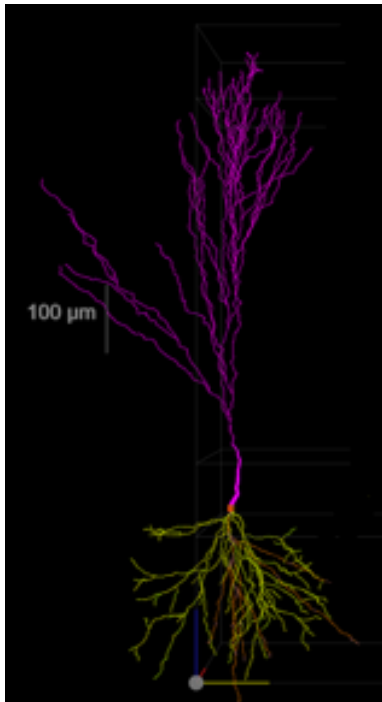
Le modèle est trop complexe :

- dynamique complexe
- l'analyse d'un réseau des neurones est excessivement complexe

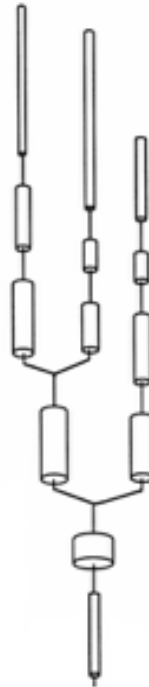
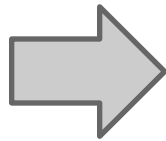
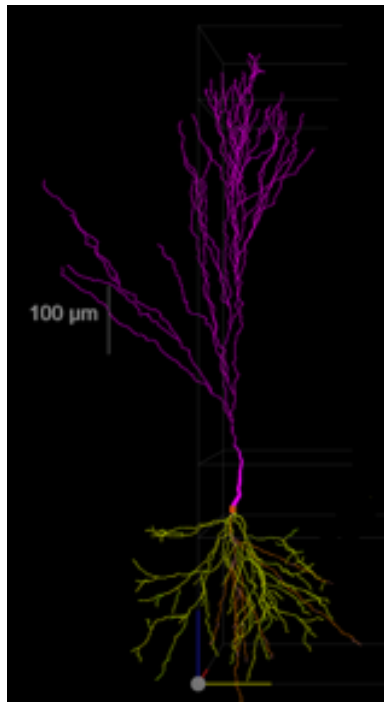
Les modèles neuronaux à plusieurs compartiments



Les modèles neuronaux à plusieurs compartiments

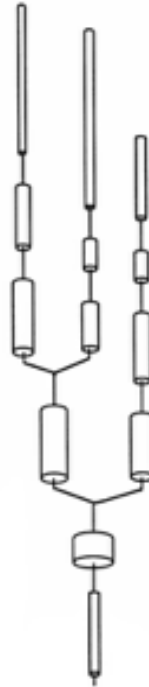
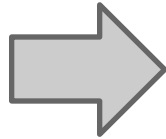
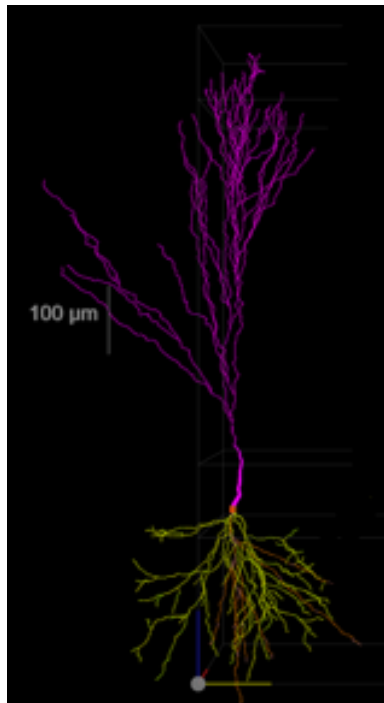


Les modèles neuronaux à plusieurs compartiments



- La construction automatique d'un modèle morphologique à partir des données volumétriques
- Un modèle peut avoir des milliers de compartiments cylindriques, chacun avec ces propres canaux ioniques
- La dynamique de voltage dans chaque compartiment est décrite par les équations de type HH plus les "équations de câble" (Rall, 1977).
- Un logiciel spécial afin de calculer la dynamique de voltage dans tout le neurone (NEURON, Genesis, etc)

Les modèles neuronaux à plusieurs compartiments



- Analyse analytique est impossible
- C'est possible de réduire le nombre de compartiments en gardant les propriétés de décharge et puis analyser
- Une autre manière à vérifier le modèle est de comparer l'activité du neurone modélisé et du modèle
- C'est possible de connecter en direct un modèle computationnel avec un neurone vivant (dynamic clamp) !

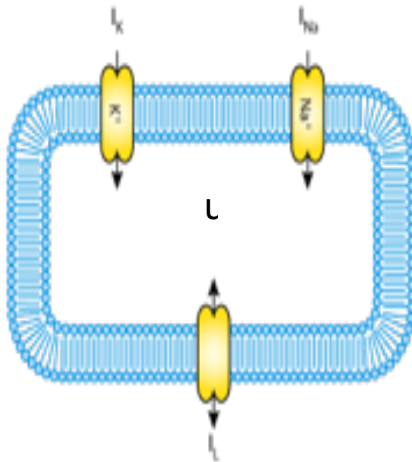
Pour plus d'information sur la création des modèles multicompartimentaux : [The NEURON Book](#)

Pour plus d'information sur dynamic clamp : http://www.scholarpedia.org/article/Dynamic_clamp

Le modèle à un compartiment de type Hodgkin-Huxley

le modèle de
Hodgkin-Huxley

(et ces réductions
à 2D :
FitzHugh - Nagumo
Morris-Lecar)



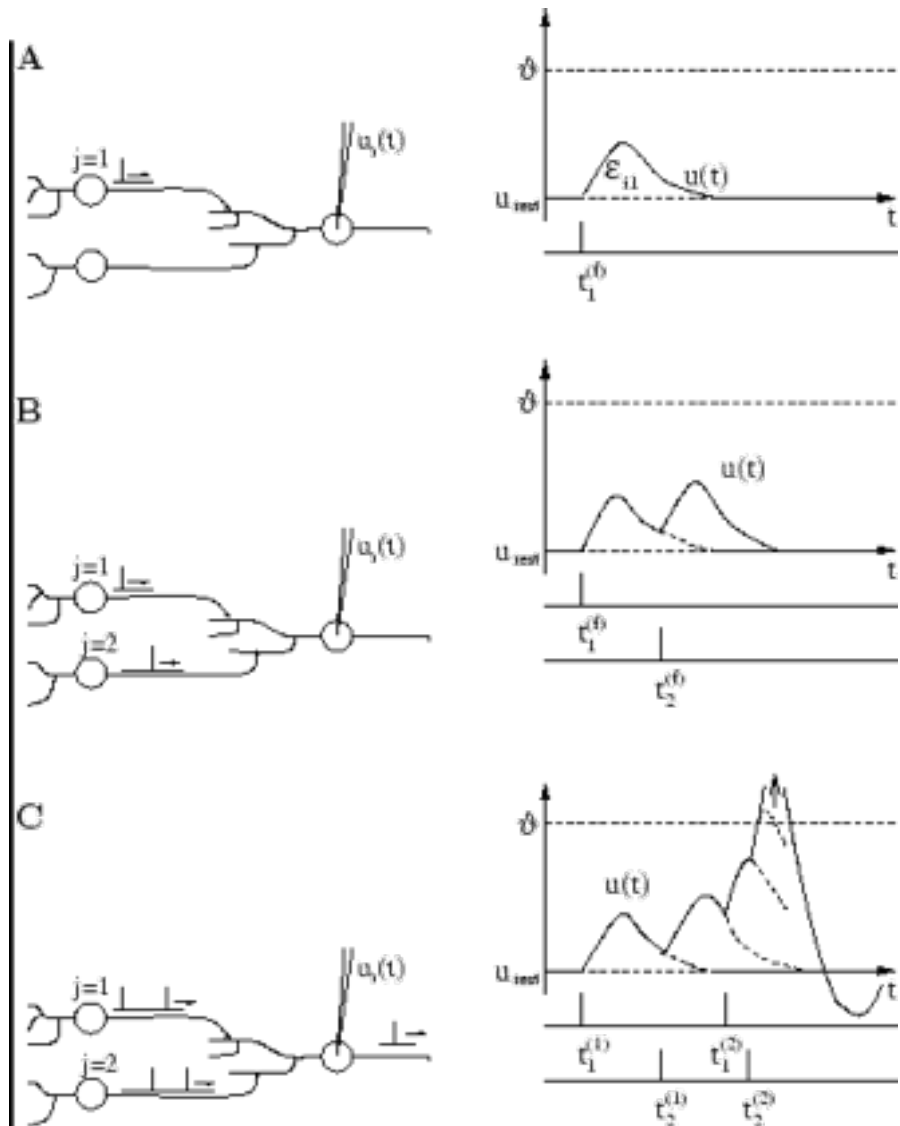
Le modèle est trop simplifié :

- plupart de neurones ont une structure morphologique beaucoup plus complexe
- il y a plusieurs type de canaux ioniques

Le modèle est trop **complexe** :

- dynamique complexe
- l'analyse d'un réseau des neurones est excessivement complexe

Le modèle Intègre-et-Tire (phénoménologique)



- la dynamique du potentiel de membrane

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -u + R_m I$$

u - le potentiel de membrane

R_m - la résistance de membrane

τ_m - la constante de temps de membrane

I - le courant entrant (injecté)

- un potentiel d'action est émis au temps t^s où

$$u(t_s) = \vartheta$$

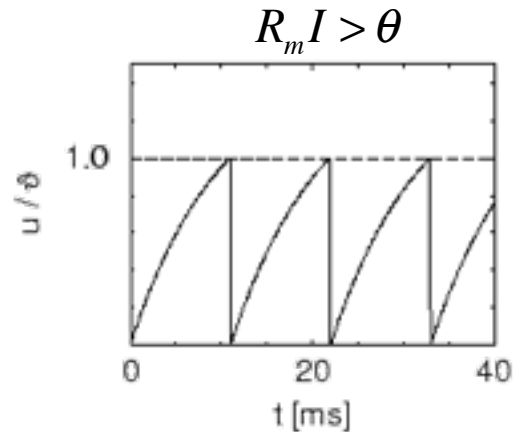
avec ϑ - le seuil de potentiel d'action.

Après le potentiel d'action $u(t)$ est remis à zéro

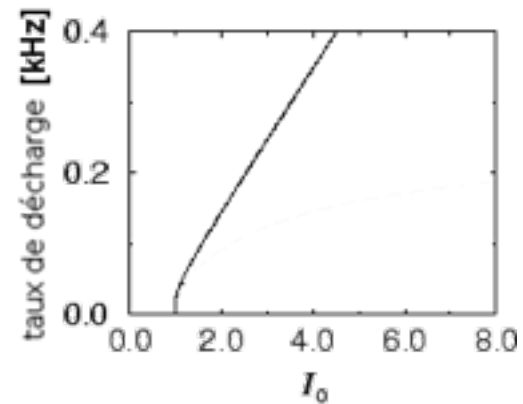
Le modèle Intègre-et-Tire (phénoménologique)

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -u + R_m I$$

La solution pour le courant constant $I = I_0$

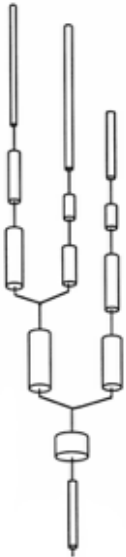


La fonction d'activation
(la fonction de transfert,
la fonction de gain)



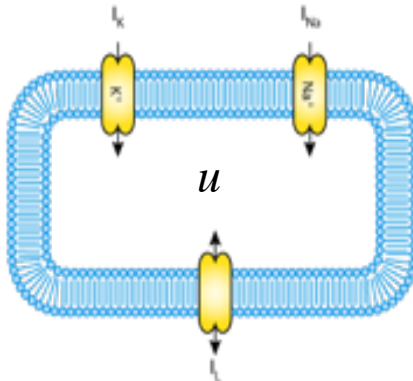
Différents niveaux de la modélisation neuronale

des modèles à
plusieurs
compartiments



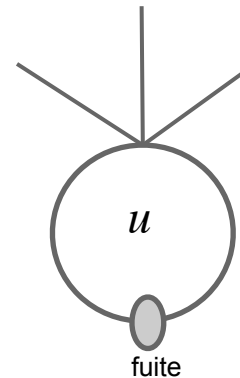
le modèle de
Hodgkin-Huxley

(et ces réductions
à 2D :
FitzHugh - Nagumo
Morris-Lecar)

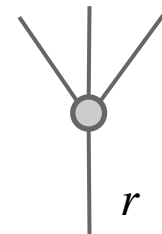


le modèle
Intègre - et - tire

(et ces variants :
linéaire, non-
linéaire, SRM,
etc)

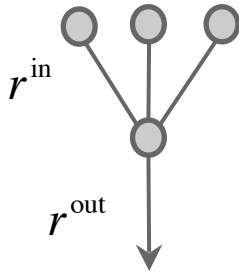


des modèles à
taux de décharge



- de plausibilité biologique, + facile à analyser

Le modèle à taux de décharge



- On suppose que le taux de décharge contient tout l'information sur les entrées
- Dans ce cas on considère le neurone comme une fonction (non-linéaire) de l'argument vectoriel

$$r_i^{\text{out}}$$

le taux de décharge du i-ème neurone présynaptique

$$a = \sum_i r_i^{\text{in}}$$

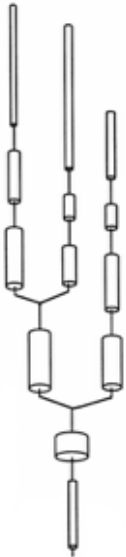
l'activation du neurone postsynaptique

$$r^{\text{out}} = g(a)$$

le taux de décharge du neurone postsynaptique
avec la fonction d'activation $g()$

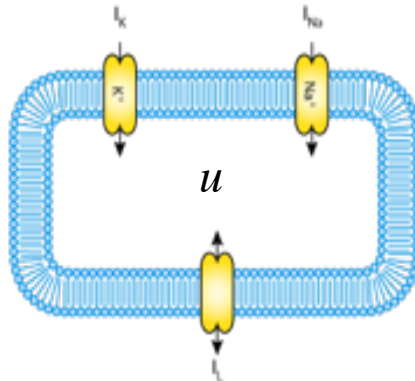
Différents niveaux de la modélisation neuronale

des modèles à
plusieurs
compartiments



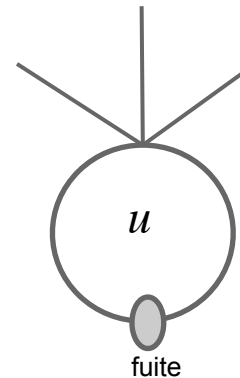
le modèle de
Hodgkin-Huxley

(et ces réductions
à 2D :
FitzHugh - Nagumo
Morris-Lecar)

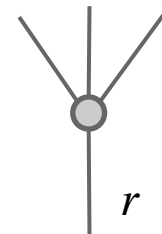


le modèle
Intègre - et - tire

(et ces variants :
linéaire, non-
linéaire, SRM,
etc)



des modèles à
taux de décharge



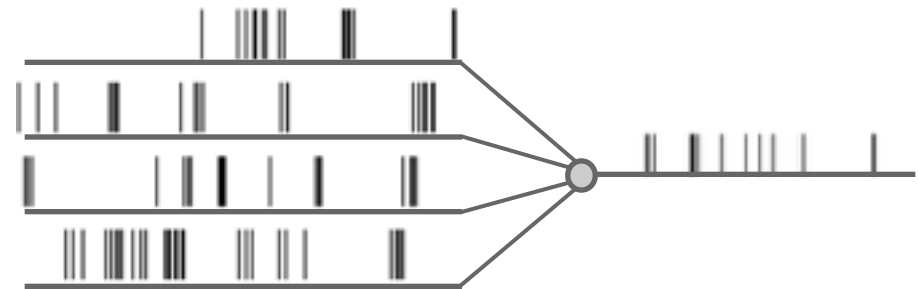
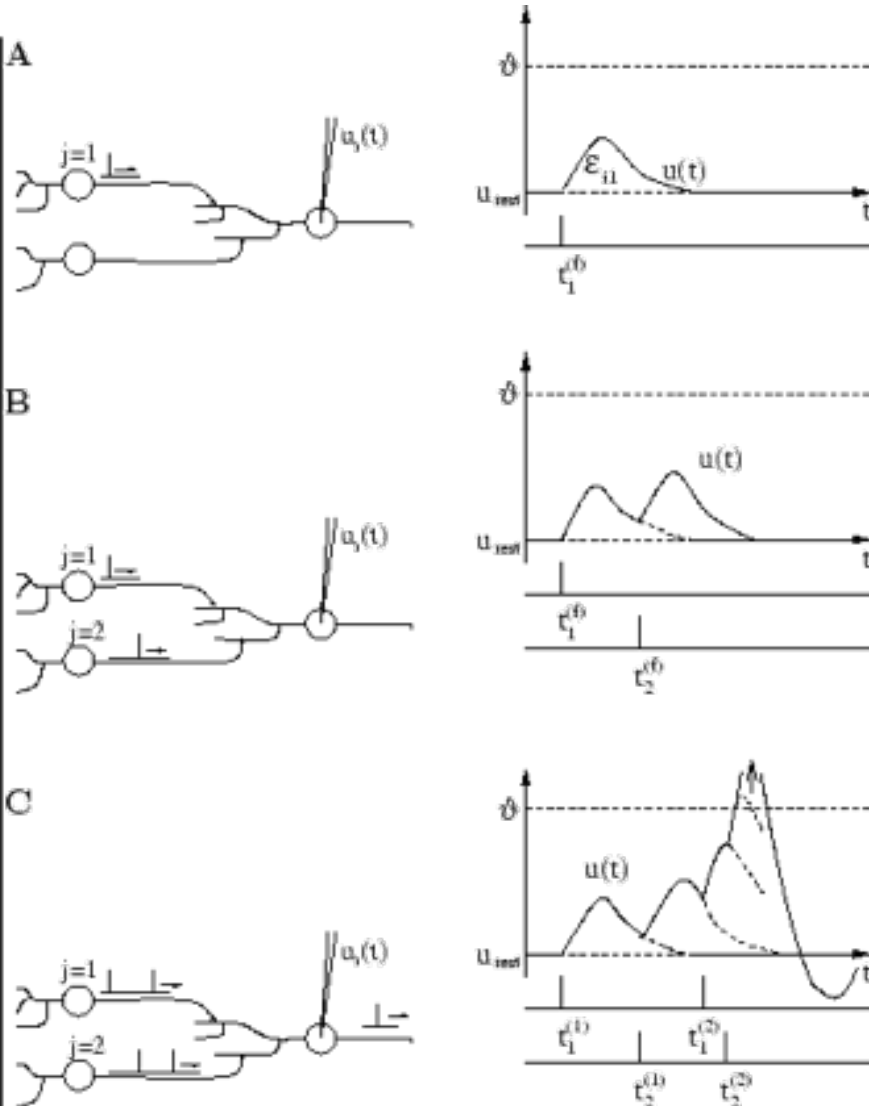
- de plausibilité biologique, + facile à analyser

I. Modèles de neurones et codage neuronal

- Différents niveaux de la modélisation neuronale
 - modèles multi-compartimentaux
 - modèles dynamiques
 - modèles phénoménologiques (intègre-et-tire)
 - modèles à taux de décharge
- Codage neuronal et la transmission d'information

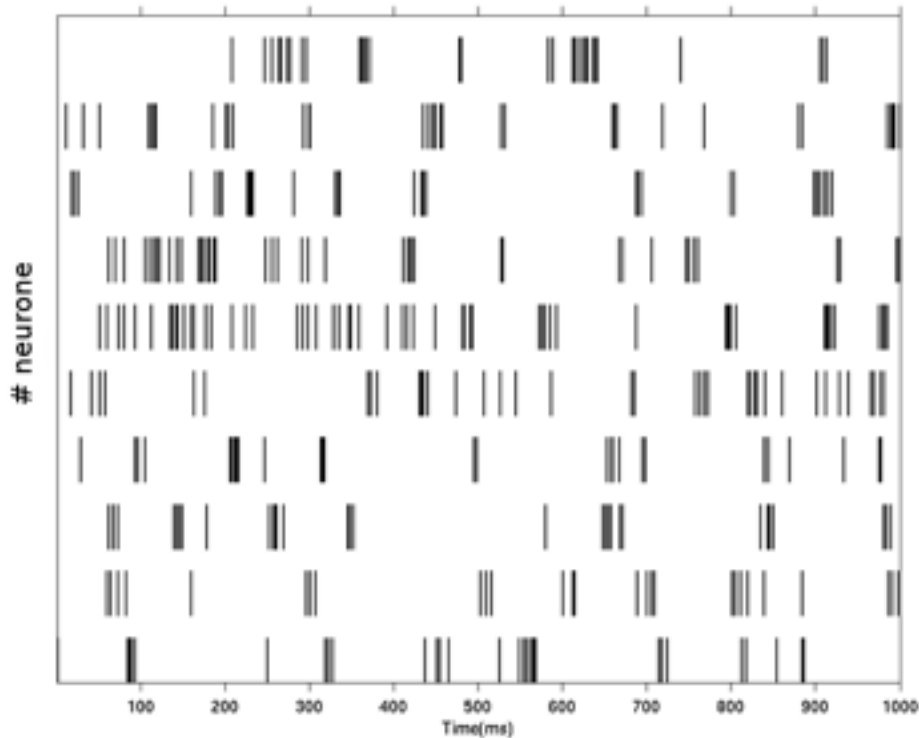
Codage neuronal et la transmission d'information

Les neurones transmettent de l'information



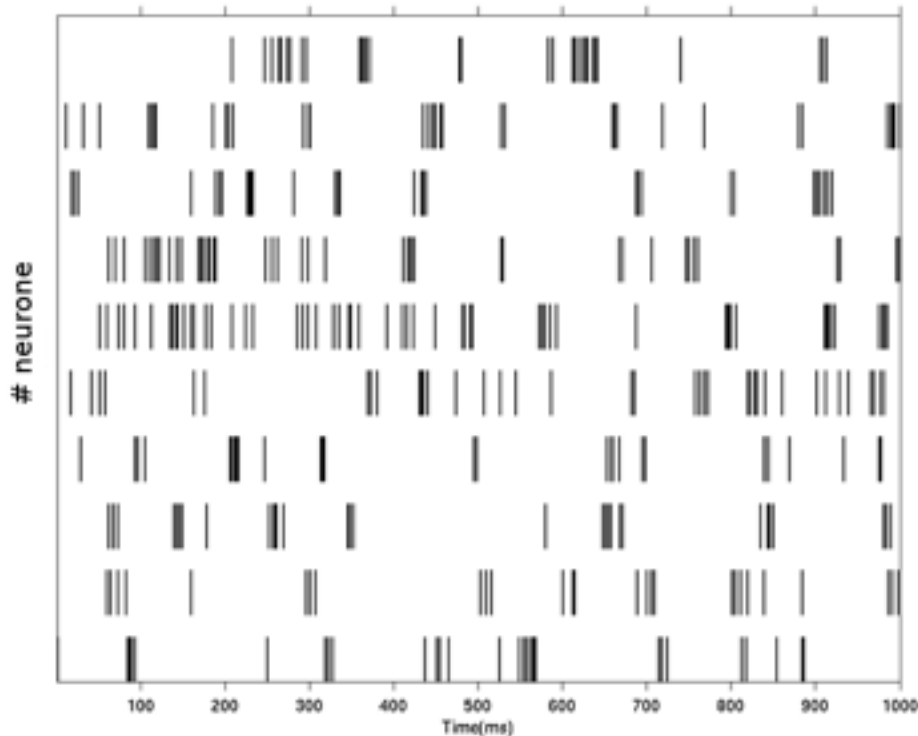
- la notion d' "information" peut être définie formellement (théorie d'information de Shannon)
- l'information transmise par un neurone peut être calculée en utilisant la notion de l'information mutuelle

Codage neuronal et la transmission d'information



Où est l'information ?

Codage par le taux de décharge



Où est l'information ?

Peut-être dans le **taux de décharge** ?

$$r = \frac{N_{pa}}{T}$$

- Il faut attendre le temps T afin d'estimer le taux de décharge
- peut-être valable pour les signaux qui changent lentement
- par ex. neurones récepteurs d'étirement de muscle

T

Codage par le taux de décharge

Expériences d'Edgar Adrian (1926)

- Enregistrement de l'activité électrique des neurones de muscle (grenouilles)

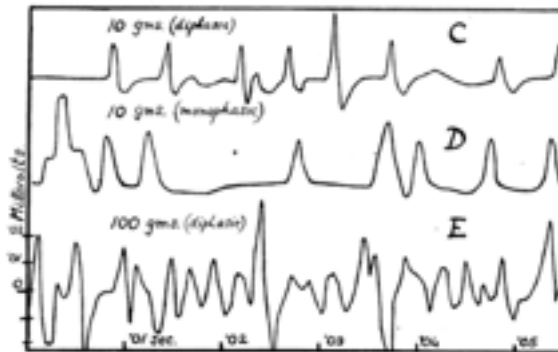


Fig. 4. Analysis of records in Fig. 3 C, D and E.

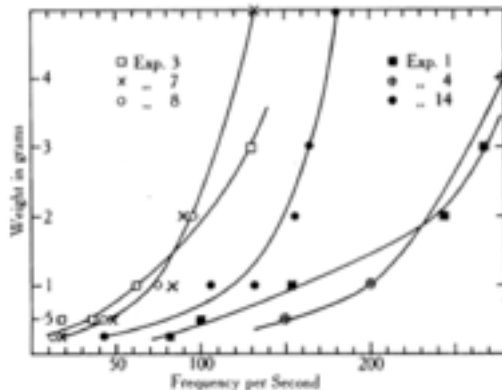
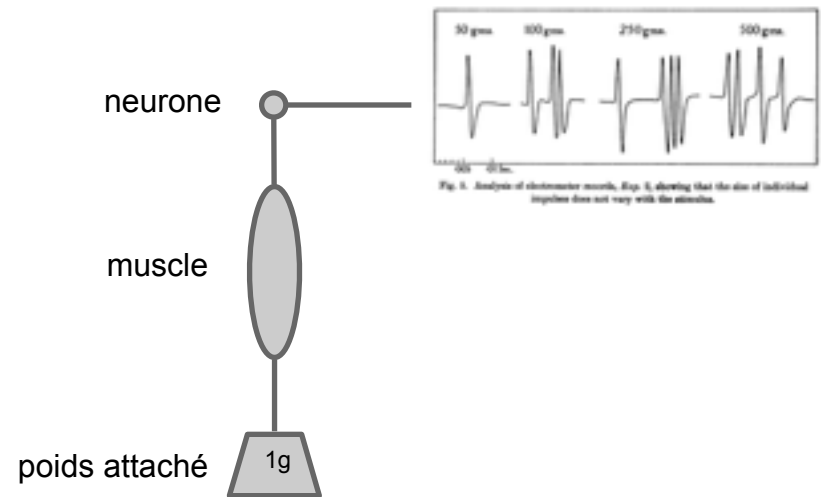


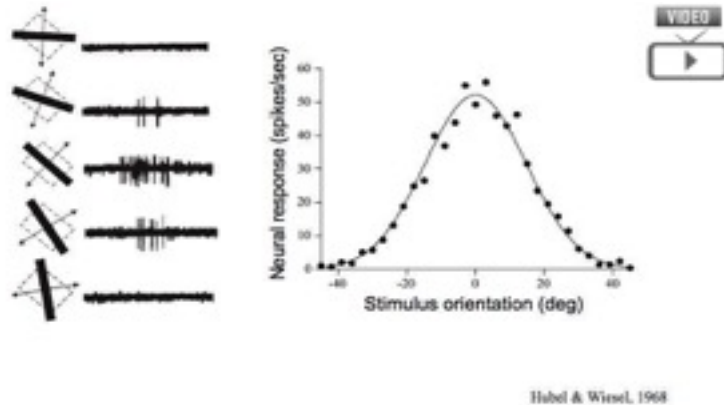
Fig. 9. Relation between frequency and strength of stimulus for various intact muscles.



Les neurones de muscle code la force par le taux de décharge

Codage par le taux de décharge

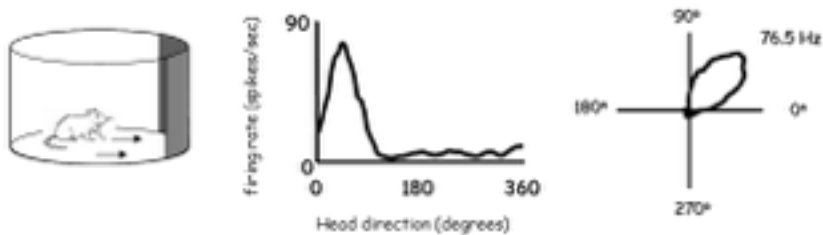
V1 physiology: orientation selectivity



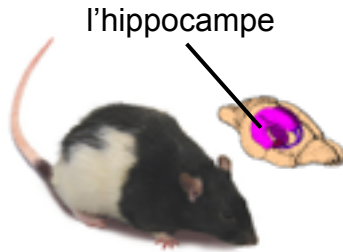
Courbes d'accord (Tuning curves)

- Pour l'orientation d'un stimulus visuel (aire visuelle V1)
- Pour l'orientation de la tête (formation hippocampique)
- Pour la position dans un environnement
- etc.

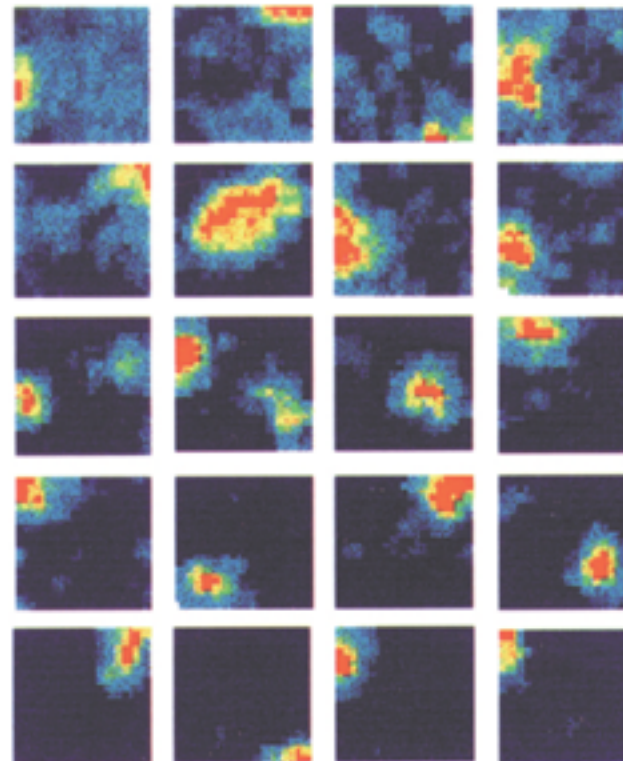
Head direction cell (HD)



Codage par le taux de décharge : cellules de lieu dans l'hippocampe

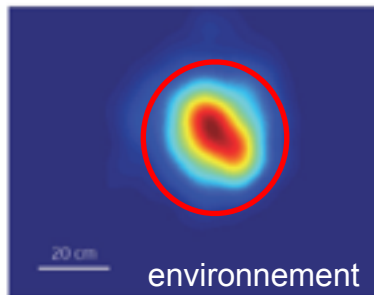


Tuning curve of hippocampal place cells

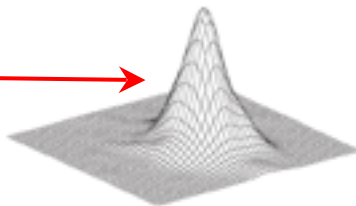


Jung et al J Neurosci 1994

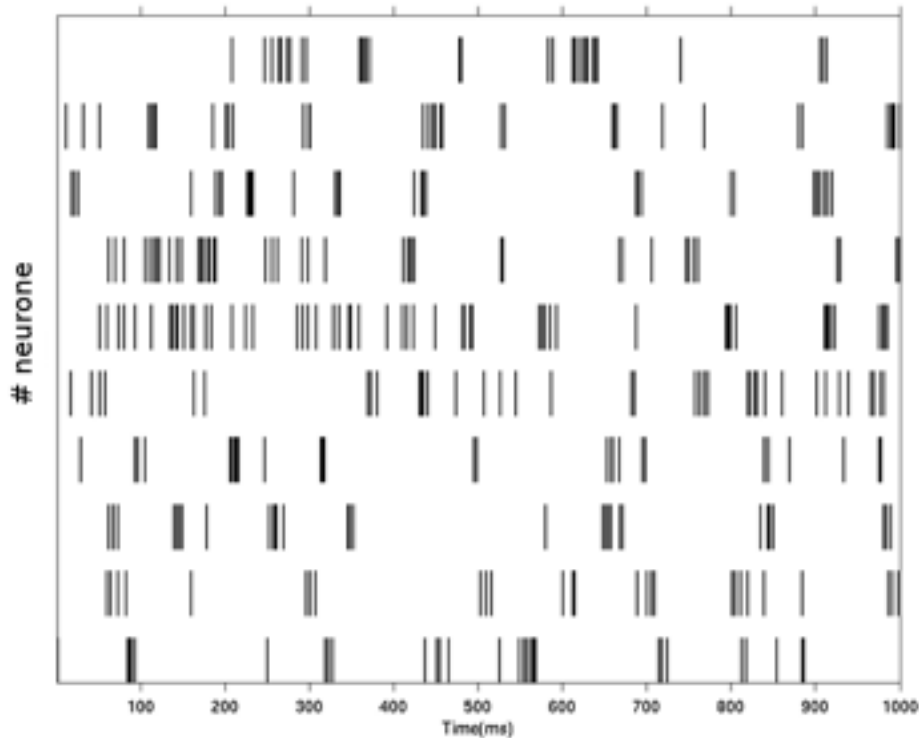
Champ récepteur d'une cellule de lieu



Tuning curve à 2D



Codage neuronal et la transmission d'information

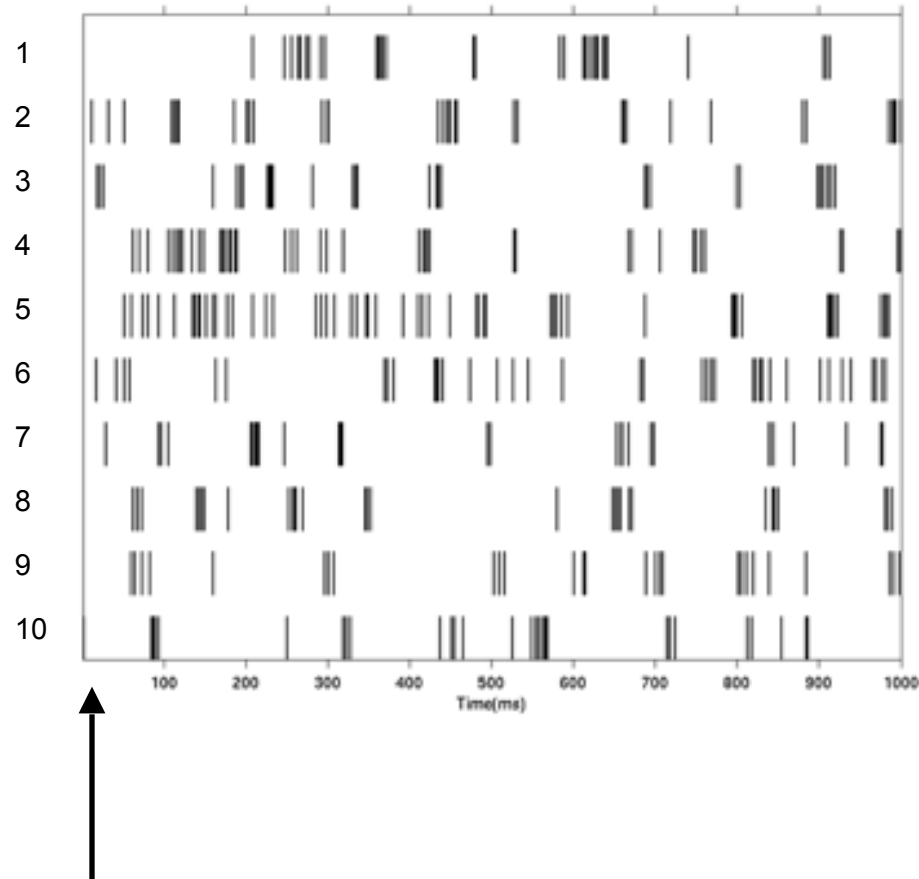


Où est l'information ?

Peut-être dans les intervalles de temps entre les potentiels d'action ?
Ou d'autre aspect **temporel** ?

Codage temporel : par le temps du 1^{er} potentiel d'action

“Raster plot” des PA émis par 10 neurones pendant 1s



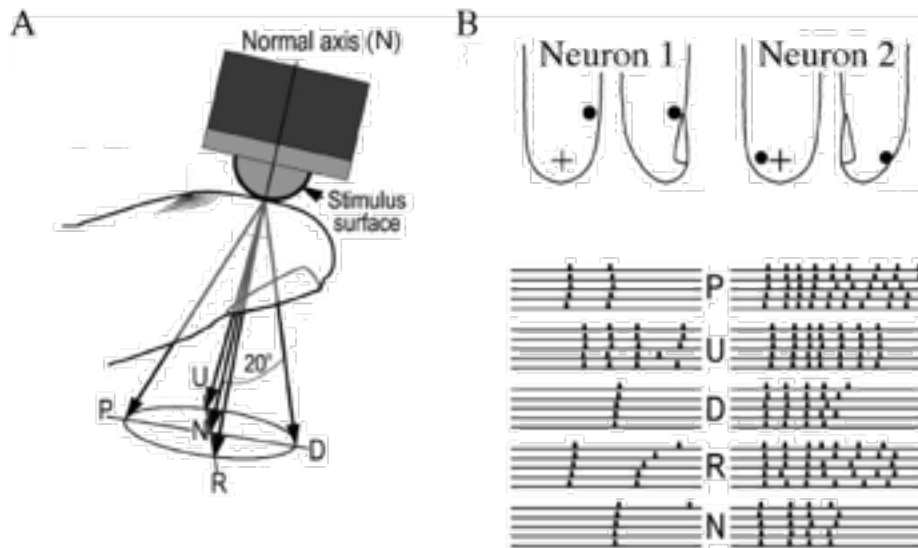
Codage par le premier PA : le stimulus qui excite le neurone n°6 est le plus fort car ce neurone a émis le PA en premier

- Codage très rapide
- Système visuel dans certaines tâches

Le temps de la présentation du stimulus

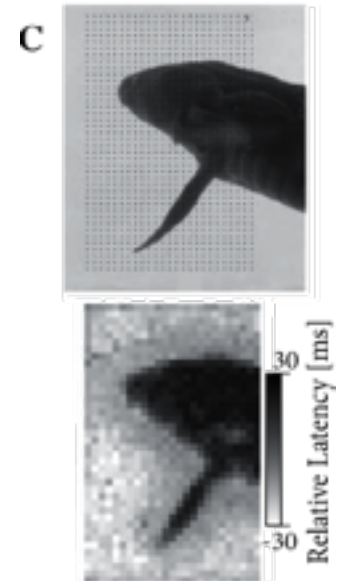
Codage temporel : par le temps du 1^{er} potentiel d'action

Système somatosensoriel



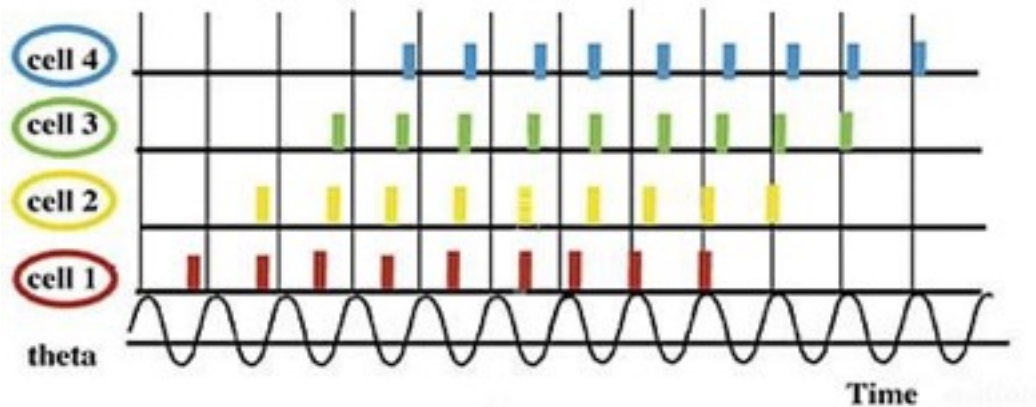
R.S. Johansson and I. Birznieks (2004) First spikes in ensembles of human tactile afferents code complex spatial fingertip events. *Nature Neuroscience* 7, pp. 170–177.

Codage dans la rétine

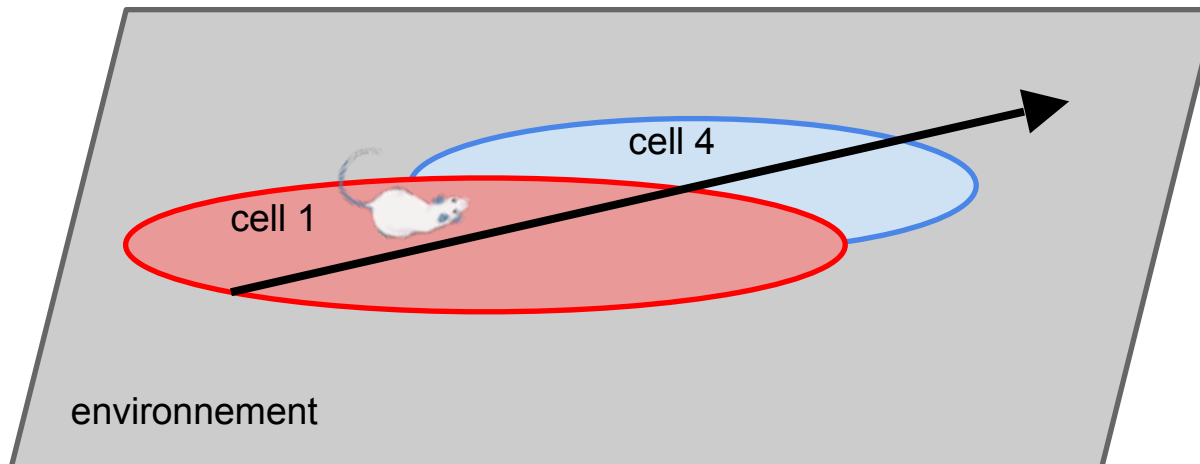


T. Gollisch and M. Meister (2008) Rapid neural coding in the retina with relative spike latencies. *Science* 319, pp. 1108–1111

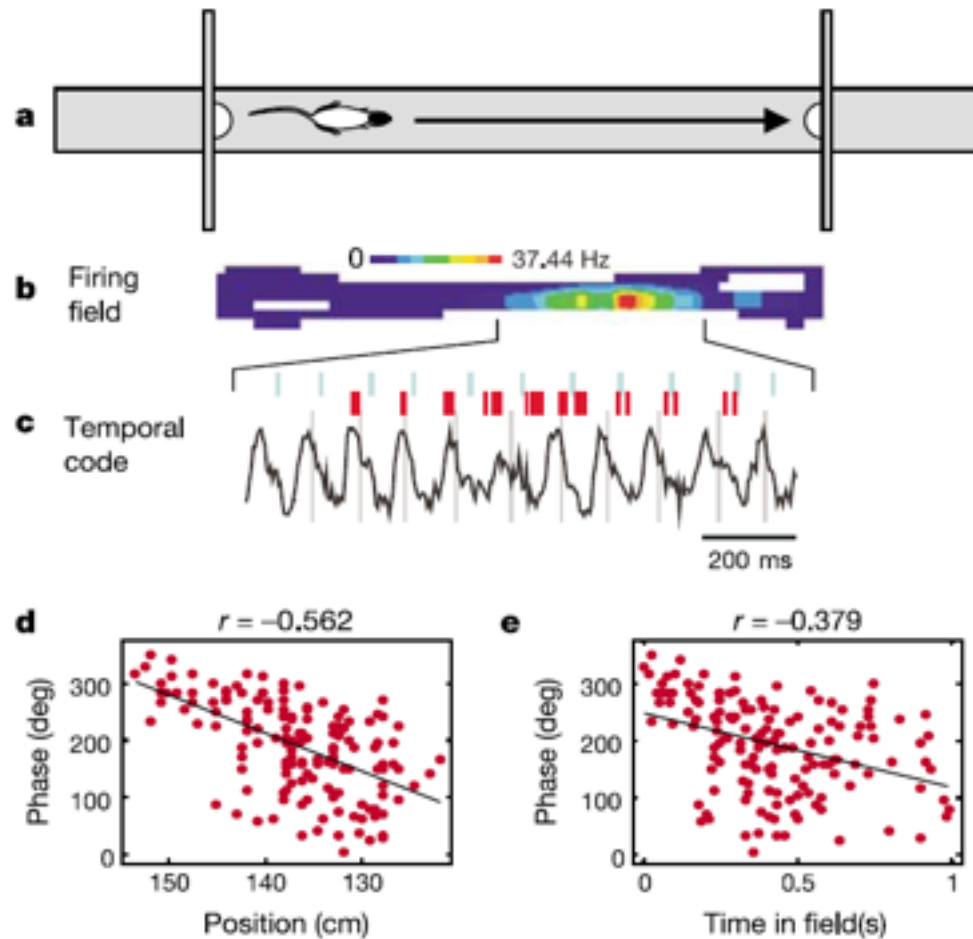
Codage temporel : la phase par rapport à une oscillation



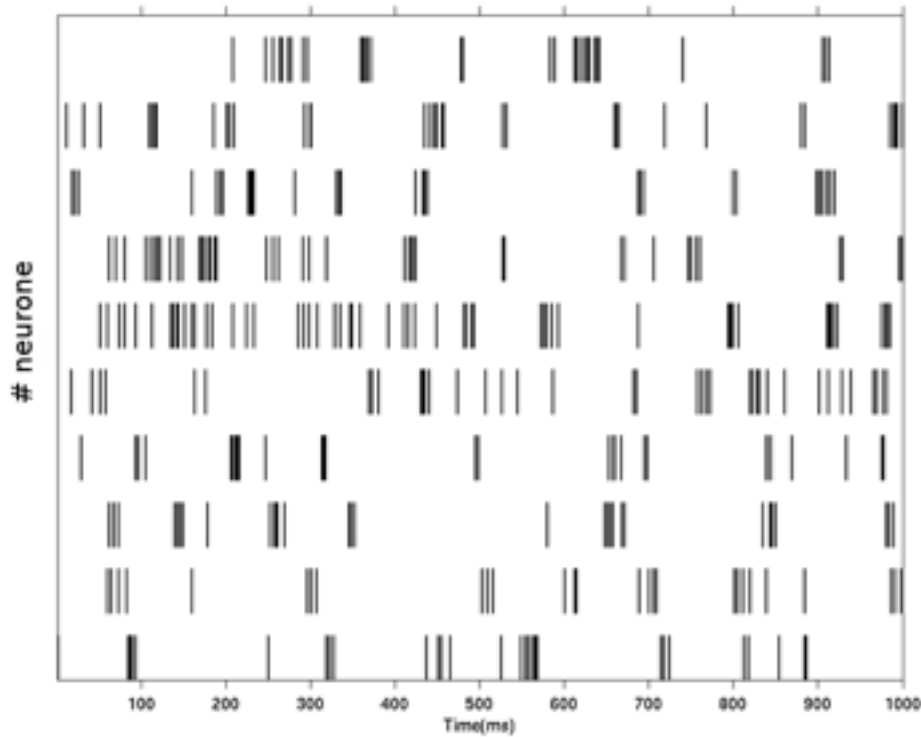
- La phase de décharge par rapport à une oscillation de fond peut contenir l'information
- Observé expérimentalement dans l'hippocampe du rat



Codage temporel & par le taux de décharge (au même temps)



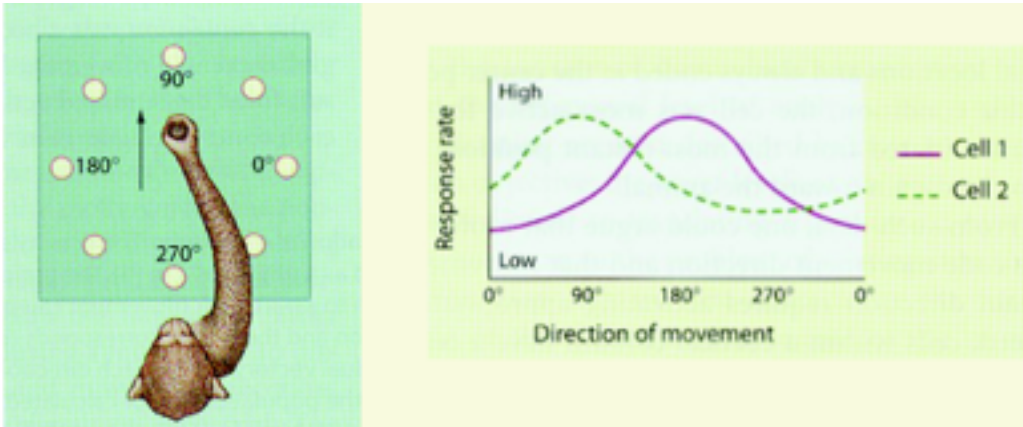
Codage par la population de neurones



Où est l'information ?

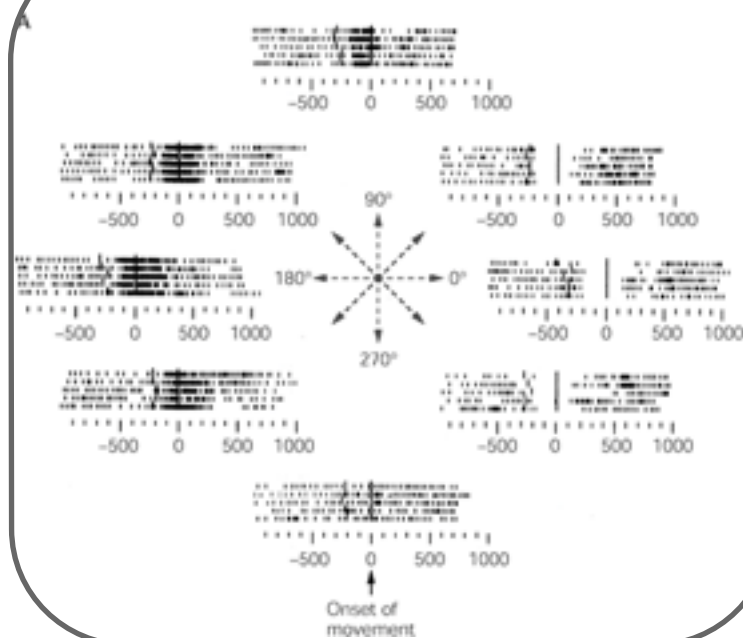
Peut-être dans l'activité de tous les neurones ensemble ?

Codage par la population de neurones : cortex moteur

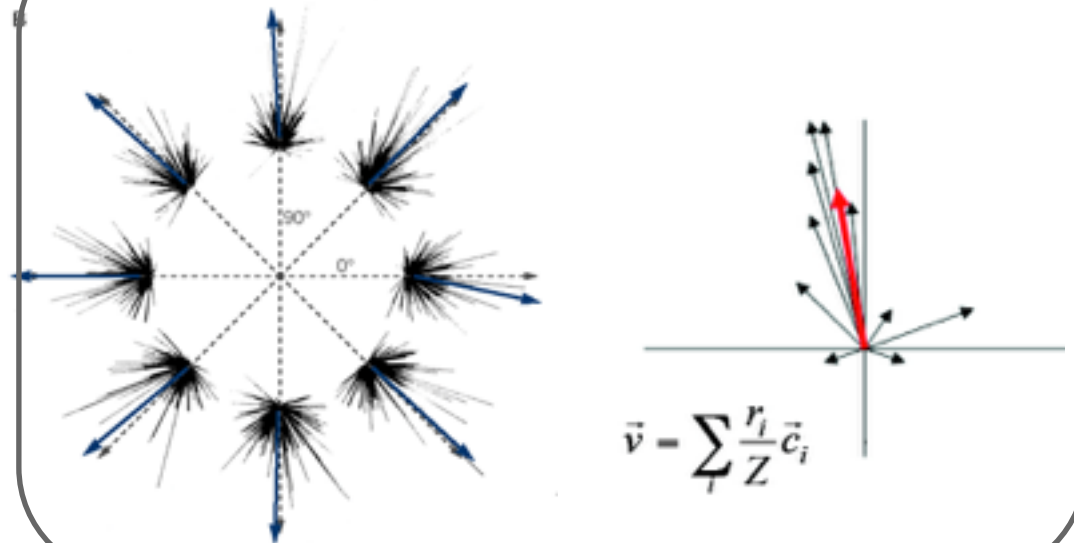


- Un seul neurone encode la direction du mouvement d'une manière imprécise
- Tous les neurones dans la population encode la direction avec une haute précision

Un seul neurone



Population

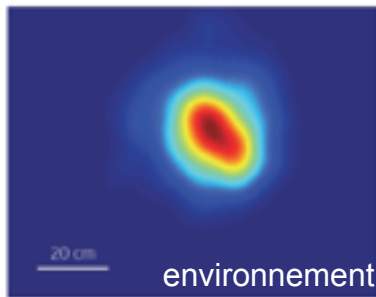


Georgopoulos, Kalaska, Caminiti, Massey 1982. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* 2:1527–1537.

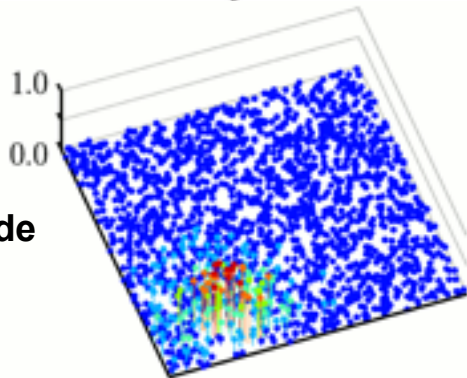
Codage par la population de neurones : cellules de lieu



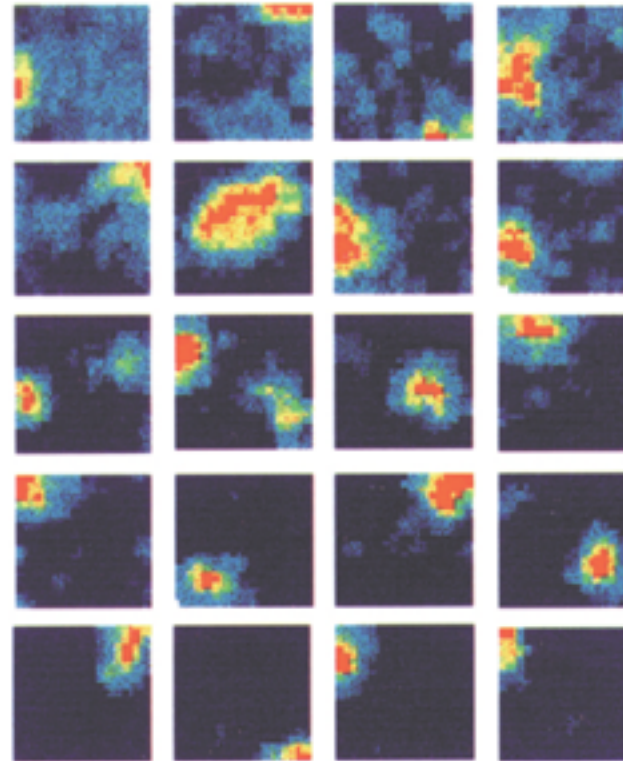
Un seul neurone



Population de neurones



Tuning curve of hippocampal place cells



Jung et al J Neurosci 1994

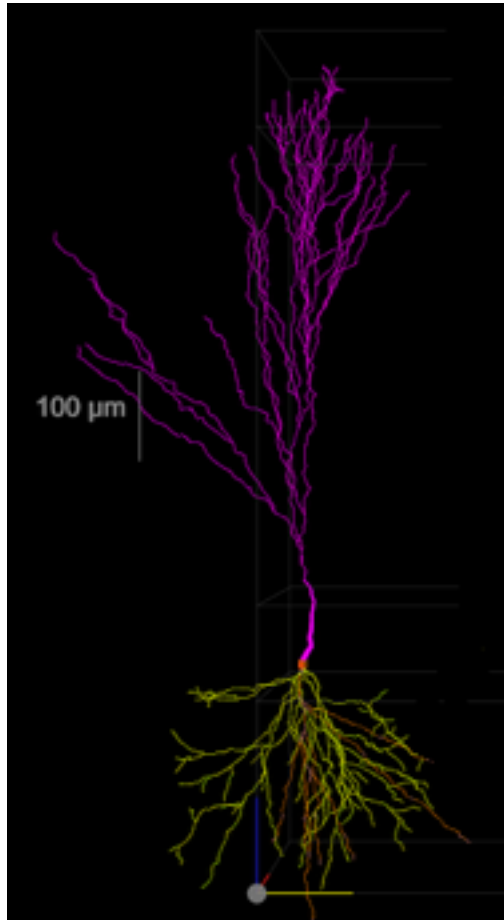
$$\vec{v} = \sum_i \frac{r_i}{Z} \vec{c}_i$$

Estimation d'une position à partir de l'activité d'une population des cellules de lieu

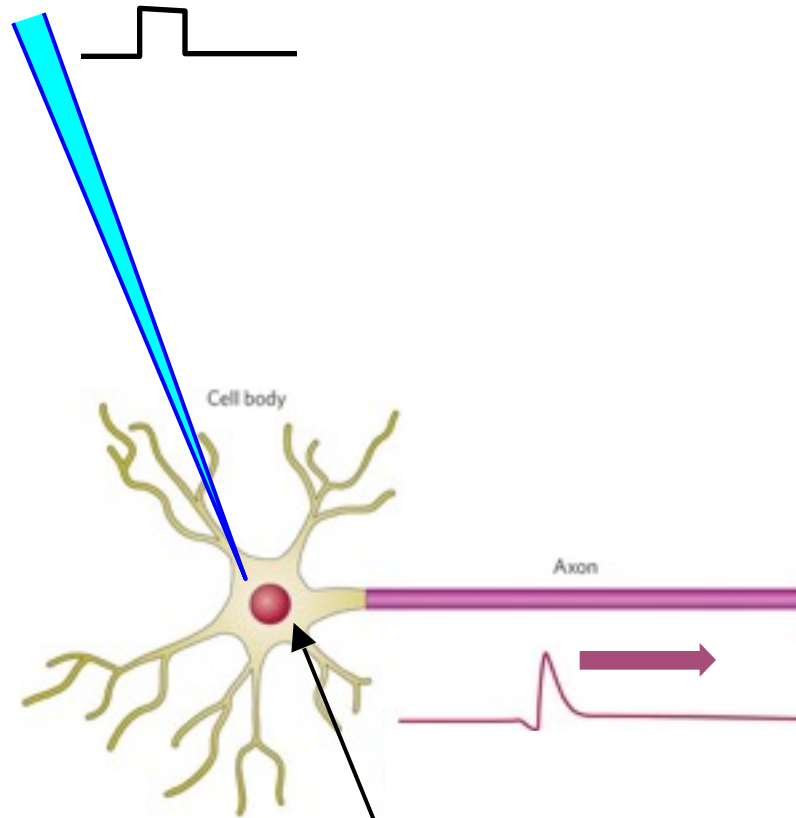
I. Modèles de neurones et codage neuronal

- Différents niveaux de la modélisation neuronale
- Codage neuronal et la transmission d'information
 - par le taux de décharge
 - par le temps du 1er potentiel d'action (système visuel)
 - par la phase par rapport à l'oscillation (cellules de lieu)
 - par l'activité d'une population de neurones (cellules de lieu)
- Communication neuronale

Communication neuronale



injection du courant électrique dans le neurone

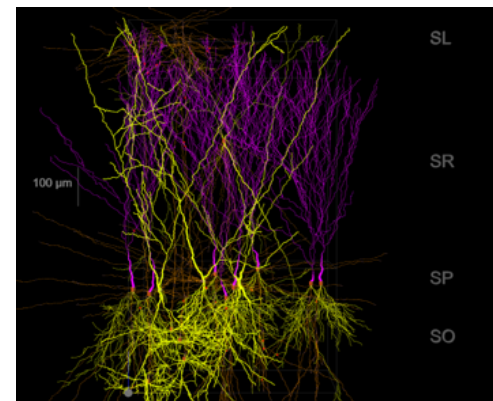
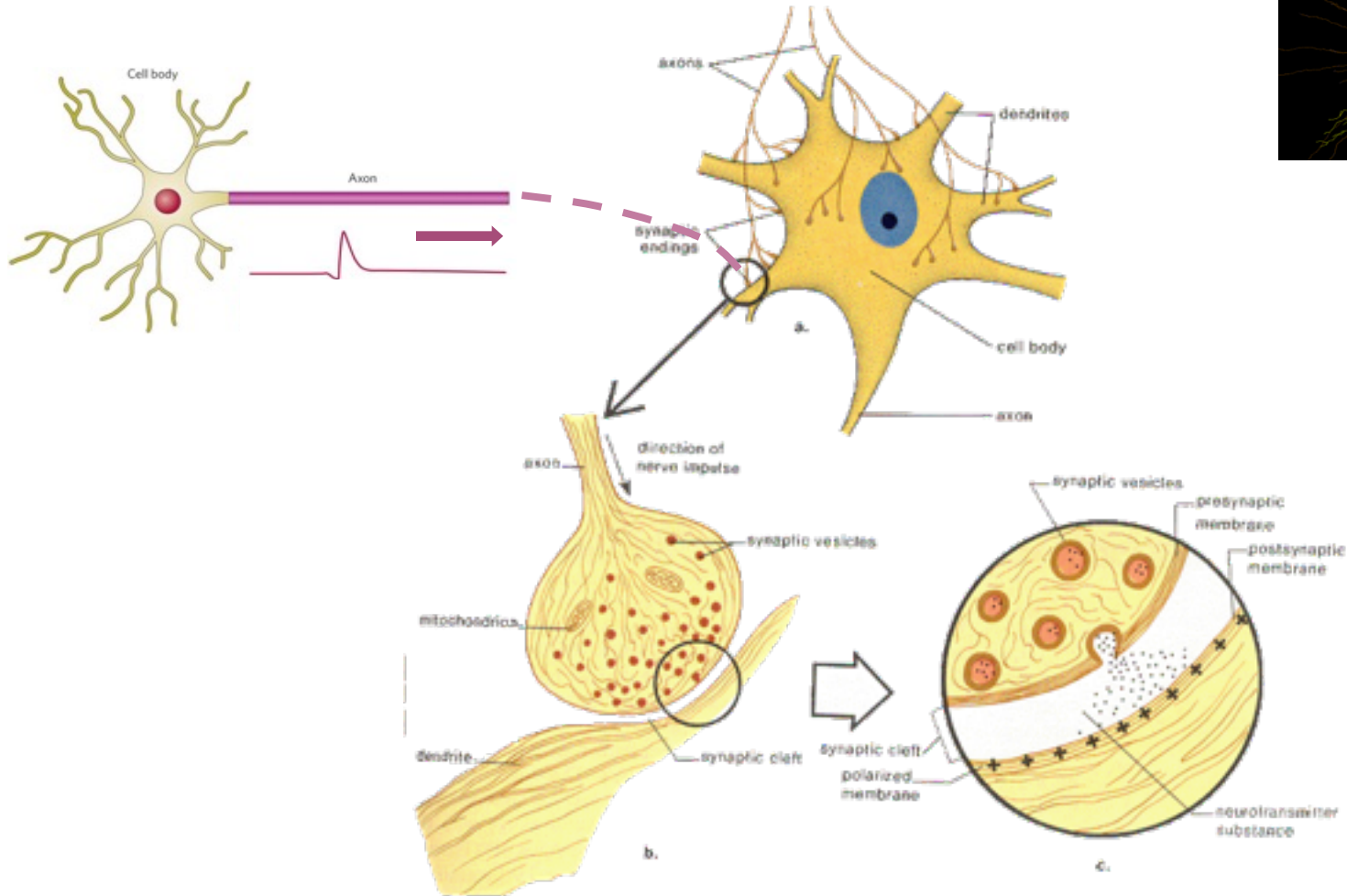


Dynamique de type Hodgkin-Huxley,
génération du potentiel d'action

Synapse chimique

Cellule présynaptique

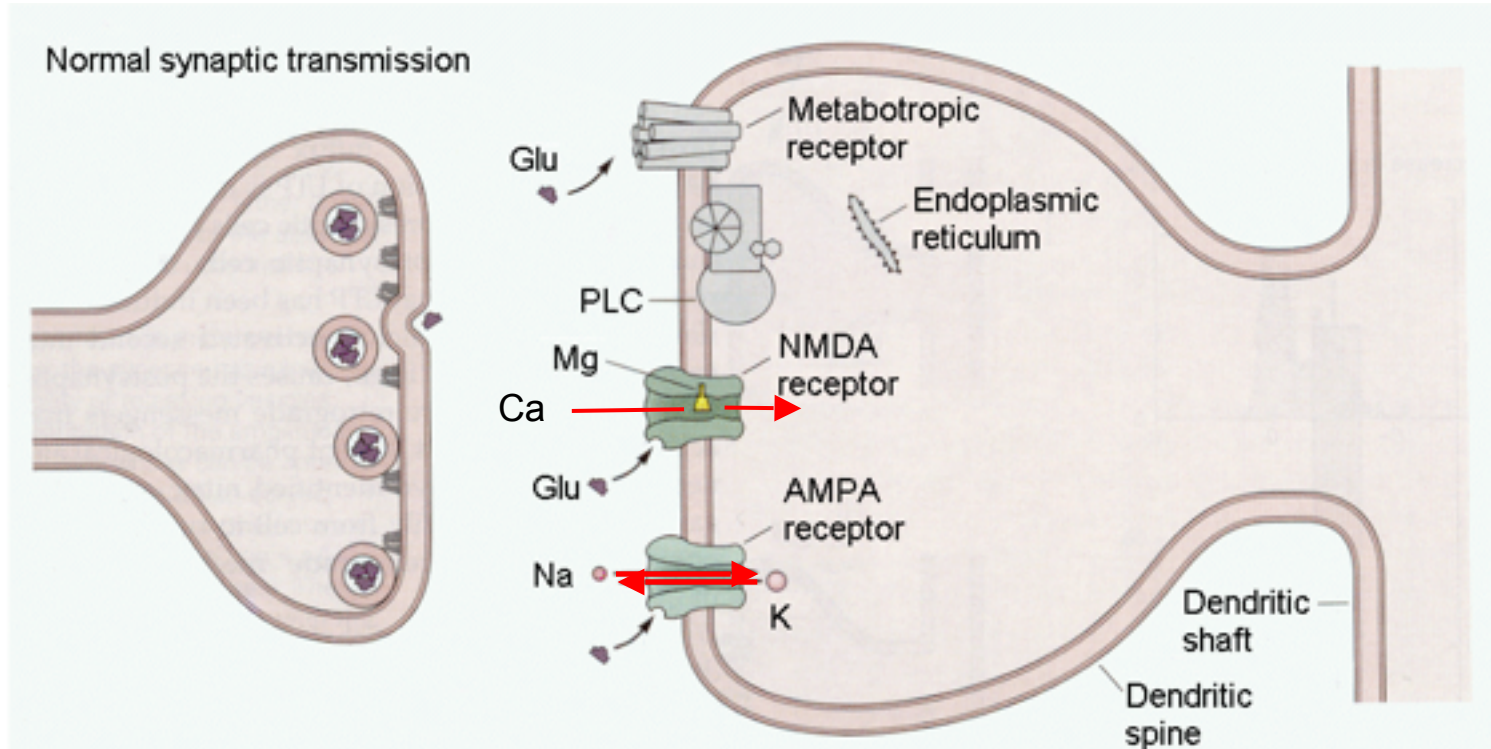
Cellule postsynaptique



Synapse chimique (excitatrice)

Cellule présynaptique

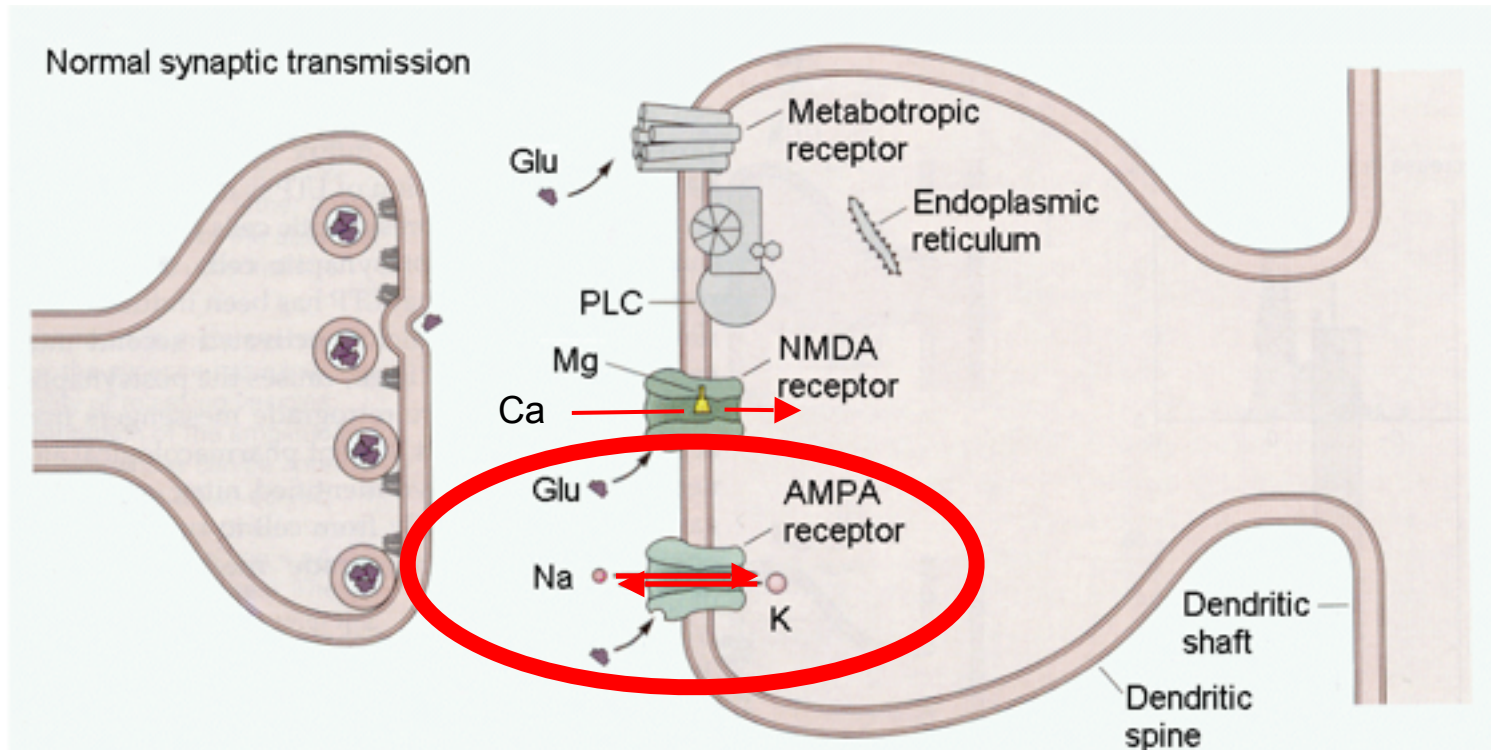
Cellule postsynaptique



Synapse chimique (excitatrice)

Cellule présynaptique

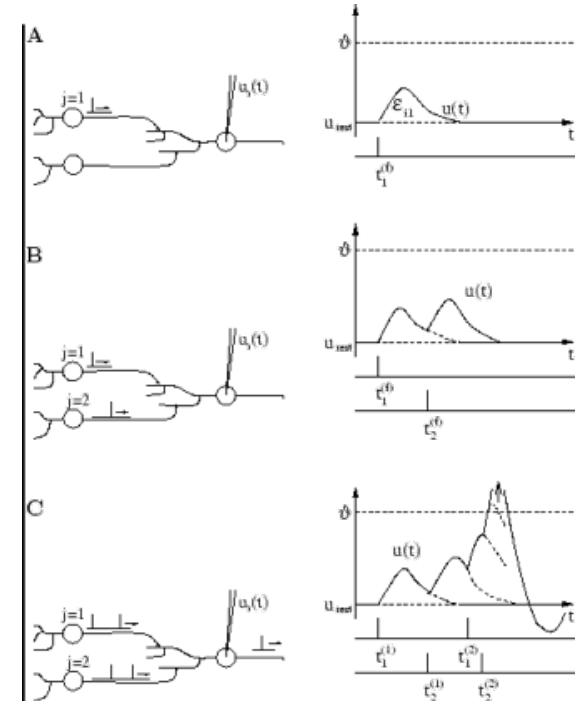
Cellule postsynaptique



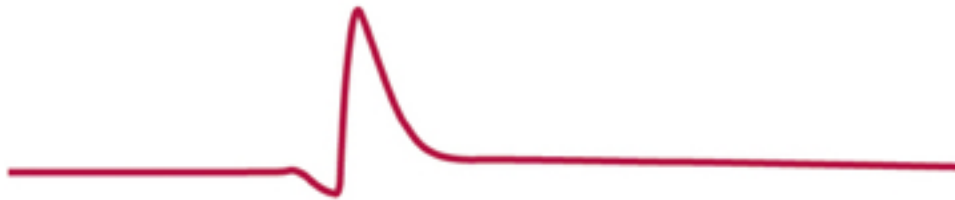
- AMPA receptor - récepteur de Alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisooazol-4-propionate (AMPA), activé aussi par le glutamate
- Glu - neurotransmetteur glutamate
- Na^+ - ions de sodium (ions chargés positivement)

Synapse chimique (excitatrice)

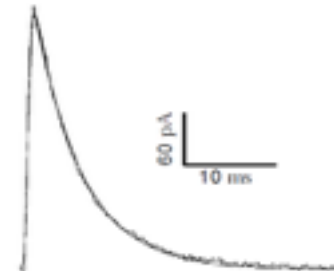
- Récepteur AMPA activé par le neurotransmetteur glutamate
- Récepteur ionotrope, très rapide (la constante de temps $\sim 10\text{ms}$)
- Lorsque activé, augment la concentration d'ions de sodium et le potentiel électrique dans la cellule postsynaptique
- Excite la cellule post-synapique (et contribue aux PA sortants)



Cellule présynaptique



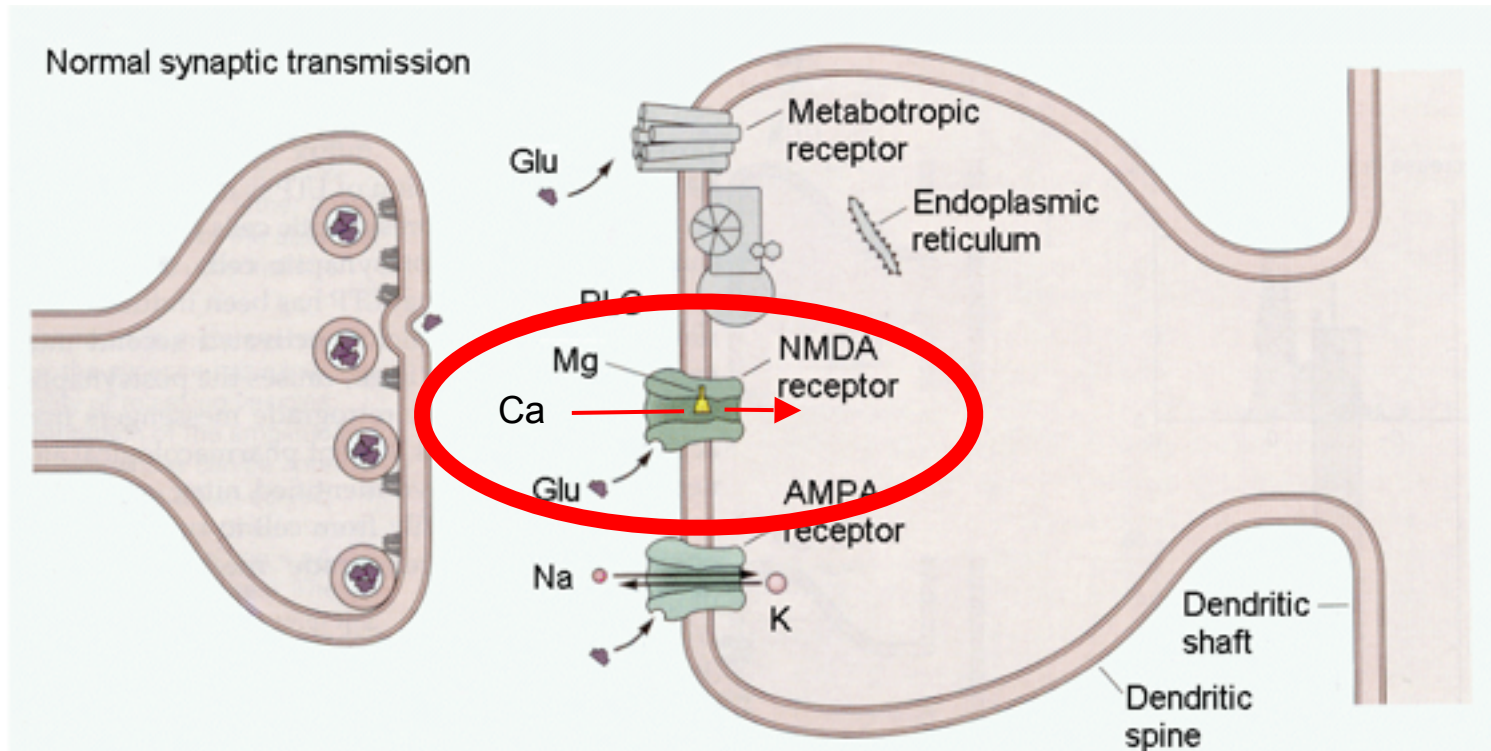
Cellule postsynaptique



Synapse chimique (excitatrice)

Cellule présynaptique

Cellule postsynaptique



- NMDA receptor - récepteur de acide *N*-méthyl-D-aspartique (NMDA), activé aussi par le glutamate
- Ca^{2+} - ions de calcium (ions chargés positivement)
- Mg^{2+} - magnésium qui bloque le passage de calcium si la cellule post-synaptique n'est pas active

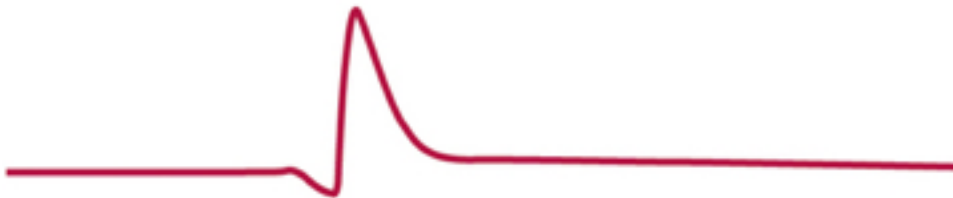
Synapse chimique (excitatrice)

- Récepteur NMDA activé par le neurotransmetteur glutamate (similaire à AMPA)
- Récepteur ionotrope relativement lente (la constante de temps $\sim 200\text{ms}$)
- Lorsque activé, augment la concentration d'ions de calcium dans la cellule postsynaptique.
- Impliqué dans la plasticité synaptique

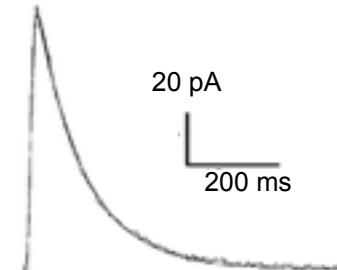


Le sujet du dernier cours / TD
par Bruno DELORD

Cellule présynaptique

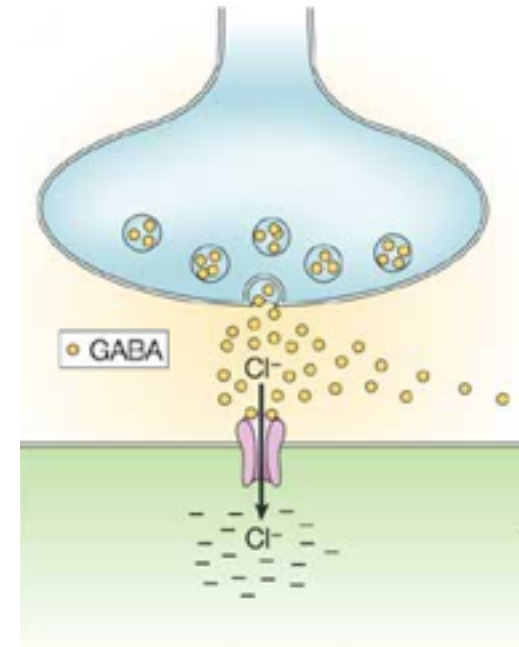


Cellule postsynaptique

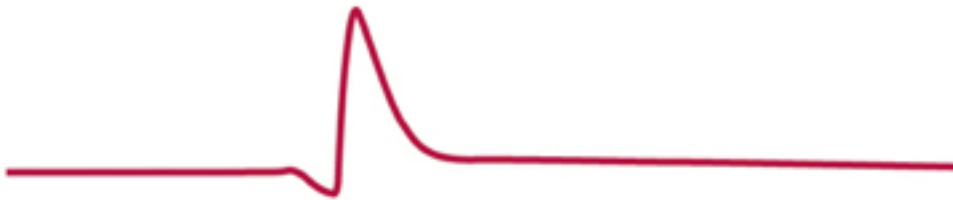


Synapse chimique (inhibitrice)

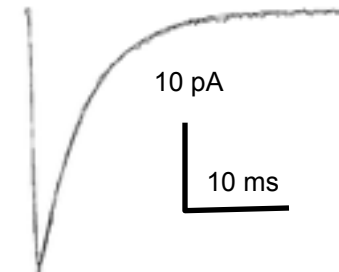
- GABA - l'acide γ -aminobutyrique, neurotransmetteur qui active les récepteurs GABA
- Cl^- - ions de chlorure, chargés négativement
- Récepteur ionotrope très rapide (la constante de temps $\sim 10\text{ms}$)
- Lorsque activé, augment la concentration d'ions de chlorure et **diminue le potentiel électrique** dans la cellule postsynaptique
- Inhibe la cellule post-synaptique (prévient les PA sortants)



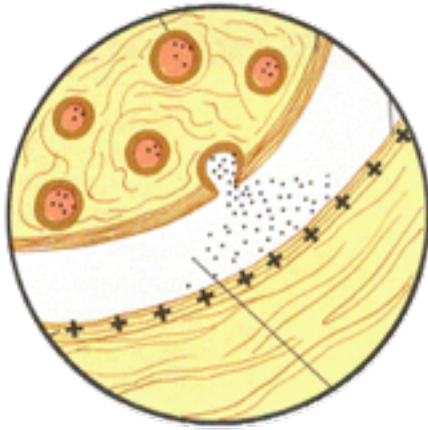
Cellule présynaptique



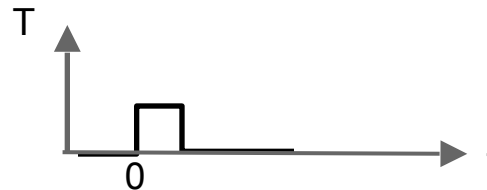
Cellule postsynaptique



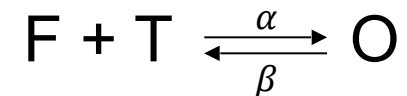
Modèle cinétique de la transmission synaptique



- PA entrant au moment $t=0$ résulte en libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique
- On décrit la libération du neurotransmetteur T par un pulse carré



- L'activation d'un récepteur par le neurotransmetteur est décrite par une réaction chimique (un système d'équations différentielles) où
 - F - récepteur fermé
 - T - transmetteur
 - O - récepteur ouvert
 - α - vitesse de liaison du transmetteur au récepteur
 - β - vitesse de dissociation
- On calcule la proportion p_{ouvert} des récepteurs ouverts qui nous permet de modéliser le courant électrique postsynaptique généré par le PA



Modèle cinétique de la transmission synaptique

- Courant synaptique est modélisé de la même façon que les courants ioniques dans le modèle de Hodgkin-Huxley

$$i_{\text{syn}} = \bar{g}_{\text{syn}} p_{\text{ouvert}} (u - E_{\text{syn}})$$

- \bar{g}_{syn} - conductance maximale de récepteurs AMPA (i.d. lorsque tous le récepteurs sont ouverts, mesurée expérimentalement)
 - p_{ouvert} la proportion des récepteurs ouverts
 - E_{syn} - potentiel d'inversion
- Si $u < E_{\text{syn}}$, le courant synaptique excite le neurone : synapse excitatrice $E_{\text{ampa}} = 60\text{mV}$
- Si $u > E_{\text{syn}}$, le courant synaptique inhibe le neurone : synapse inhibitrice :

modèle Hodgkin-Huxley

$$\begin{aligned} V' &= I_{\text{appl}} - \bar{g}_K m^3 h (V - V_K) - \bar{g}_{Na} n^4 (V - V_{Na}) - \bar{g}_L (V - V_L) \\ m' &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \\ n' &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\ h' &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \end{aligned}$$

neurone LIF avec un synapse

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -u - r_m i_{\text{syn}}$$

I. Modèles de neurones et codage neuronal

- Différents niveaux de la modélisation neuronale
- Codage neuronal et la transmission d'information
- Communication neuronale
 - synapse chimique
 - synapse excitatrice, récepteurs AMPA & NMDA
 - synapse inhibitrice, récepteur GABA
 - modélisation de la transmission synaptique