

Certaines espèces réagissent lentement, ce qui est très bien quand le climat se réchauffe de quelques degrés en quelques millions d'années. Cependant, si la température grimpe de plusieurs degrés en quelques décennies, comme de nombreux modèles en prédisent la possibilité, des espèces risquent de ne pas avoir le temps de se réimplanter dans des habitats plus appropriés. Ou ces habitats pourraient avoir disparu.

Prenons le manchot des Galápagos. Ce petit oiseau prospère sous le soleil équatorial, mais ses effectifs chutent de façon importante lors des fortes années El Niño. Durant de telles années, les courants de l'océan Pacifique sont perturbés et les eaux froides, riches en nourriture, qui entourent habituellement ces îles, sont remplacées par des eaux plus chaudes, pauvres en nutriments. Comme ces manchots ne s'éloignent jamais de l'archipel, ils n'auront nulle part où aller si le réchauffement rend les îles Galápagos trop chaudes pour qu'ils puissent élever leurs petits ou se nourrir.

Les manchots empereurs, quant à eux, sont confrontés à un autre défi. Ces oiseaux

peuvent ne jamais poser le pied sur la terre sèche, car ils se reproduisent sur d'épaisses couches de glace de mer. Si la glace fond trop tôt dans l'année, les colonies qui n'ont pas achevé leur cycle de reproduction risquent d'être détruites. La fidélité de ces manchots à leur colonie amplifie le danger ; année après année, de nombreux individus reviennent exactement au même endroit pour se reproduire. Ce comportement est si profondément enraciné que le simple déplacement vers une autre parcelle de glace pourrait perturber le cycle.

En tant que paléontologues, nous sommes de plus en plus conscients de la fragilité des manchots actuels. Aujourd'hui, les manchots présentent moins de variété dans leur morphologie et ils comptent moins d'espèces qu'il y a des millions d'années. Bien que les biologistes les considèrent comme des oiseaux modernes, les manchots demeurent, sous bien des aspects, les survivants d'une longue dynastie qui a fourni certains des animaux les plus intéressants qui aient jamais peuplé les terres et les mers. Leur disparition serait une tragédie. ■

BIBLIOGRAPHIE

D. Ksepka *et al.*, New fossil penguins (Aves, Sphenisciformes) from the Oligocene of New Zealand reveal the skeletal plan of stem penguins, *J. of Vert. Paleo.*, vol. 32, pp. 235-254, 2012.

D. Thomas *et al.*, Penguin heat-retention structures evolved in a greenhouse Earth, *Biology Letters*, vol. 7, pp. 461-464, 2011.

J. Clarke *et al.*, Fossil evidence for evolution of the shape and color of penguin feathers, *Scienceexpress*, 10.1126/science.1193604, 2010.

SUR LE WEB

La marche des manchots fossiles (blog) : fossilpenguins.wordpress.com.

Photos de manchots : ScientificAmerican.com/nov2012/penguins



LES { Partagez les savoirs }

RENDEZ-VOUS DU MUSÉUM

Entrée gratuite

Au Jardin des Plantes

Détails sur jardindesplantes.net, dans "l'agenda du jardin"

FILMS Cycle : "Sciences naturelles et cinéma, les pionniers"

Th. Lefebvre, historien des médias, du cinéma et des sciences médicales. Université Paris Diderot.
Dimanche 17 mars – 15h30
Présence de l'homme : naturalistes, apiculteurs et botanistes
 6 films : Coll. *M. Sandberg*, Cinémathèque Robert Lynen.
Samedi 30 mars – 15h30
La mouche entre émerveillement et répulsion
 2 films de *J. Comandon*, Coll. Archives Française du Film et 1 film de *P. Thévenard*.
 Coll. Institut du Cinéma Scientifique.

MÉTIER DU MUSÉUM

Dimanche 24 mars – 15h : Biologiste du développement, *Giovani Levi*

CONFÉRENCES Cycle : "Les collections du Muséum"

Lundi 25 mars – 18h
La collection de minéralogie du Muséum : l'histoire d'une science
C. Ferraris, maître de conférences, chargé de la collection de minéralogie, dép. Histoire de la Terre, Muséum.

Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution — 36 rue Geoffroy St-Hilaire

COURS PUBLICS Cycle : "De la génétique à l'épigénétique"

C. Lavelle, chercheur au CNRS, laboratoire de Régulation et Dynamique des Génomés, Muséum.
Dimanche 21 mars – 18h : Histoire des idées
Judi 28 mars – 18h : Voyage au cœur de nos cellules

Grand Amphithéâtre du Muséum — 57 rue Cuvier

BAR DES SCIENCES

Mercredi 27 mars – 19h30 : Les migrations animales
J.-B. Charrassin, océanographe, maître de conférence, Muséum ; *J.-Ph. Siblet*, directeur du Service du patrimoine naturel, Muséum ; *M. Zucca*, écrivain et ornithologue.

Restaurant de la Baleine — 47 rue Cuvier

© Pour la Science - n° 425 - Mars 2013

Évolution [35

HUMAN BRAIN PROJECT : simuler le cerveau humain

Henry Markram

L'Union européenne vient de désigner le *Human Brain Project* comme l'un de ses deux programmes phares de recherche de la décennie à venir. Il s'agit de simuler par ordinateur un cerveau humain complet, projet grâce auquel les neurosciences pourraient progresser à pas de géant.



Il est temps de changer notre manière d'étudier le cerveau. La biologie réductionniste, qui consiste à étudier indépendamment les sous-parties d'un système, nous a déjà permis d'aller assez loin dans l'étude du cerveau. Cependant, elle ne peut pas expliquer à elle seule tous les mécanismes de fonctionnement de cet extraordinaire organe. Pour explorer le cerveau et mieux le comprendre, nous avons besoin d'une nouvelle approche qui associe l'analyse et la synthèse. Le philosophe René Descartes, père du réductionnisme, a lui-même décrit en son temps cette nécessité d'étudier les parties, puis de les rassembler afin de reconstruire le tout.

Telle est la démarche adoptée pour le *Human Brain Project* (projet Cerveau humain, ou HBP), dont l'objectif est de réaliser une simulation numérique complète

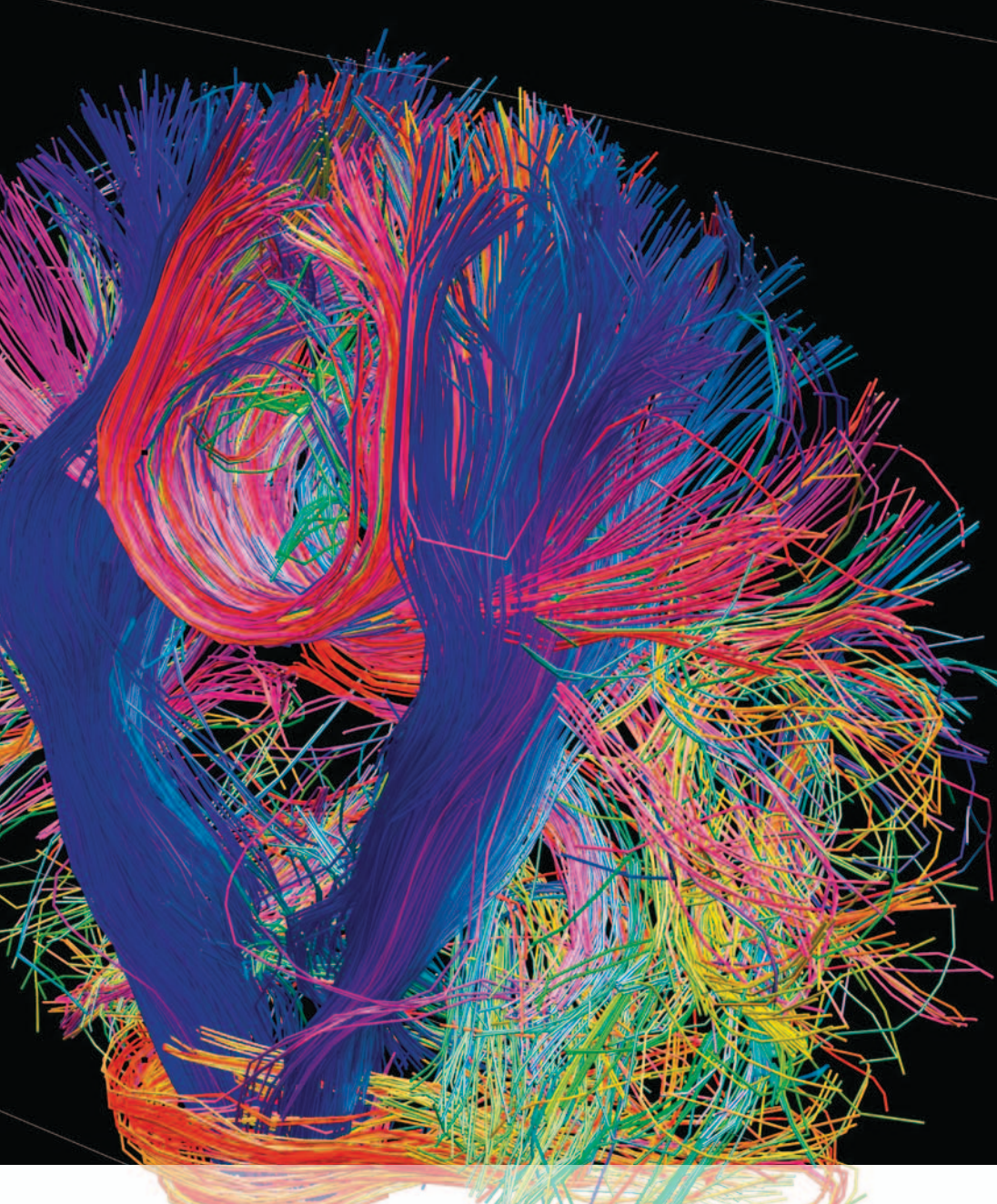
du cerveau humain. On peut comparer la construction de ce fantastique outil scientifique à la mise au point d'un simulateur de vol le plus puissant jamais construit. Mais au lieu de simuler un vol en plein air, le voyage s'effectuera dans le cerveau. Ce « cerveau virtuel » fonctionnera à l'aide de supercalculateurs et incorporera les résultats les plus récents des recherches en neurosciences.

Ce « simulateur » de cerveau constituera un grand équipement au service de toute la communauté scientifique. Comme ils le font avec les très grands télescopes, les chercheurs y réserveront des créneaux de temps d'utilisation afin de mener leurs expériences. Ils s'en serviront, par exemple, pour tester des hypothèses sur le fonctionnement normal ou pathologique du cerveau, pour mettre au point de nouveaux tests de dépistage ou de nouvelles thérapies pour

lutter contre la dépression, l'épilepsie ou encore la maladie d'Alzheimer. Les schémas de connexion des dizaines de milliers de milliards de neurones du simulateur constitueront aussi une source d'inspiration pour concevoir des ordinateurs opérant comme des cerveaux, voire des robots intelligents. En bref, le projet Cerveau humain devrait ouvrir de nouveaux horizons dans les neurosciences, la médecine et les technologies de l'information.

Un modèle évolutif

Les scientifiques pourraient effectuer les premières simulations de cerveau humain avant 2020. Pour mettre au point le simulateur, nul besoin que tous les mystères du cerveau soient dissipés dès le début. Au contraire, il fournira une structure contenant ce que nous savons, tout en nous



L'ESSENTIEL

- Grâce à un projet visant à simuler l'intégralité d'un cerveau, on pourra modéliser de façon plus réaliste le fonctionnement du cerveau humain.
- Vers 2020, les ordinateurs permettront peut-être de représenter les mécanismes biologiques à l'œuvre au sein d'un neurone et dans l'ensemble du cerveau.
- La simulation du cerveau humain aidera aussi à mieux comprendre des maladies telles que l'autisme ou l'épilepsie, et permettra de réaliser des essais thérapeutiques virtuels.

Arthur W. Toga (Laboratoire de neuro-imagerie, UCLA), et Randy Buckner (Centre Martinos d'imagerie biomédicale, Hôpital général du Massachusetts) (www.humanconnectomeproject.org)

permettant de faire des prévisions sur ce que nous ignorons encore. Il nous aidera à planifier nos expériences futures afin de nous épargner des efforts inutiles. Les nouvelles découvertes y seront intégrées au fur et à mesure et rejoindront celles dont nous disposons déjà. Les lacunes du modèle seront ainsi progressivement comblées à l'aide d'éléments de plus en plus proches de la réalité.

Ce simulateur fera avancer la recherche fondamentale en neurosciences, mais il sera aussi utile dans le domaine médical. Rien qu'en Europe, les maladies cérébrales touchent 180 millions d'individus, c'est-à-dire à peu près une personne sur trois. Et ce chiffre est appelé à augmenter en raison du vieillissement de la population. Pourtant, l'industrie pharmaceutique n'investit pas assez dans de nouveaux traitements des maladies du cerveau.

Un modèle global du cerveau aiderait à mieux caractériser les mécanismes biologiques de ces maladies plutôt que de les considérer simplement comme des ensembles de symptômes. Cette vision plus large favoriserait le développement d'une nouvelle génération de traitements, qui cibleraient les anomalies cérébrales à l'origine des troubles observés.

Une autre raison pour laquelle nous avons besoin de ce simulateur est liée à l'informatique, qui va prochainement atteindre ses limites technologiques. Bien des tâches que les animaux exécutent sans efforts, telles que la reconnaissance visuelle ou l'anticipation d'événements, ne sont que péniblement accomplies par les ordinateurs, en dépit des progrès considérables déjà réalisés.

En outre, plus les ordinateurs sont puissants, plus ils sont gourmands en éner-

gie, et viendra le jour où il ne sera plus possible de satisfaire cette demande. La performance des supercalculateurs actuels se mesure en pétaflops – un million de milliards d'opérations par seconde. La prochaine génération, attendue autour de 2020, sera 1 000 fois plus rapide et se mesurera en exaflops (un milliard de milliards d'opérations par seconde). La première machine à cette échelle de puissance consommera de l'ordre de 20 mégawatts, à peu près la quantité d'énergie dépensée par une petite ville en hiver. Pour créer des ordinateurs plus puissants, capables d'effectuer comme les humains certaines tâches simples et utiles, tout en faisant

1. L'ARCHITECTURE FORMÉE par les fibres de la substance blanche du cerveau humain est révélée par la technique d'IRM (imagerie par résonance magnétique) de diffusion.

■ L'AUTEUR



Henry MARKRAM dirige le projet *Blue Brain* à l'École polytechnique fédérale

de Lausanne, en Suisse. Il coordonne aussi le projet Cerveau humain (*Human Brain Project*) que vient de sélectionner la Commission européenne.

preuve d'efficacité énergétique, il nous faut une stratégie radicalement nouvelle.

Pour ce faire, nous avons intérêt à nous inspirer du cerveau humain. Ce dernier assure d'innombrables fonctions en ne consommant qu'une vingtaine de watts à peine – soit la puissance d'une petite ampoule électrique, un million de fois inférieure à celle d'un ordinateur fonctionnant à l'échelle de l'exaflops. Nous devons donc comprendre les multiples niveaux d'organisation du cerveau, des gènes jusqu'aux aires cérébrales et au-delà. C'est ce que nous voulons faire en développant notre simulateur.

Certains considèrent que la modélisation du cerveau humain est un objectif hors d'atteinte. L'une de leurs principales objections consiste à dire qu'il est impossible de reproduire ce réseau de 100 000 milliards de connexions nerveuses, puisqu'il n'a jamais été complètement caractérisé. En cela, ils ont raison et c'est pourquoi nous ne le ferons pas. Nous ne définirons pas *a priori* la topologie des connexions dans notre modèle. Notre approche est de tenter de reproduire l'ensemble des règles qui sont à l'œuvre lors du développement embryonnaire du cerveau. En théorie, ces règles contiennent toute l'information nécessaire pour construire un cerveau numérique. La complexité engendrée par ces règles a de quoi décourager. Nous préférons donc implémenter ces règles dans nos simulations, et les laisser reconstruire un cerveau *in silico* (en référence au silicium des composants électroniques) comme elles le font *in vivo*.

Les règles de développement du système nerveux reposent surtout sur nos gènes. Elles régissent la formation des différents types de cellules du cerveau ainsi que leur répartition et leurs connexions. Nous avons déjà mis en œuvre quelques-unes de ces règles lorsque nous avons jeté les bases du projet *Human Brain*. Tout a débuté il y a presque 20 ans. Nous avons commencé par évaluer les caractéristiques des différents types de neurones. Nous avons collecté de grandes quantités de données sur leurs tailles, leurs formes, le nombre de leurs axones et dendrites, et nous avons reconstruit numériquement des centaines de neurones en trois dimensions. À l'aide d'une technique nommée « patch-clamp », qui consiste à mesurer les courants qui traversent la membrane d'une cellule, nous avons aussi enregistré l'activité électrique des neurones.

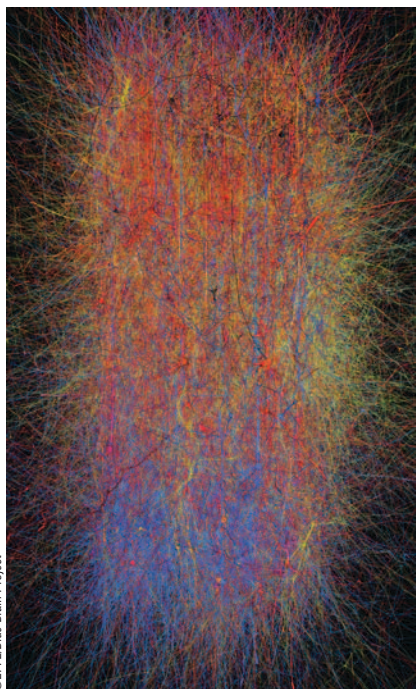
En 2005, pour modéliser un seul neurone, il fallait un ordinateur puissant et trois années de travail d'un doctorant. Il était cependant évident que des objectifs plus ambitieux allaient bientôt être atteints et que nous pourrions modéliser des circuits cérébraux complexes, impliquant de nombreux neurones, même si nos connaissances dans ce domaine restaient incomplètes. Nous avons alors lancé le projet *Blue Brain*, prédécesseur du projet *Human Brain*. Nous allions construire des « modèles informatiques unifiés », c'est-à-dire des modèles qui intègrent toutes les données et hypothèses existantes sur un circuit neuronal donné, tout en éliminant les données aberrantes et en repérant où il manque des informations.

Un modèle unifié d'une colonne corticale

Pour tester la démarche, nous avons entrepris de construire un modèle unifié d'une structure cérébrale nommée colonne corticale. Schématiquement, c'est ce que l'on obtiendrait en enfonceant un minuscule emporte-pièce dans le cortex et en retirant un cylindre de tissus d'environ un demi-millimètre de diamètre et de 1,5 millimètre de longueur. À l'intérieur de cette minicarotte de tissu, on trouverait un réseau extrêmement dense constitué de quelques dizaines de milliers de cellules.

En quelque sorte, une colonne corticale est au cerveau ce qu'un microprocesseur est à un ordinateur portable. Ces structures cérébrales sont tellement efficaces pour traiter les informations transmises par nos sens que, au cours de l'évolution, elles se sont multipliées dans le cerveau, jusqu'à ce qu'il ne reste plus d'espace libre dans la boîte crânienne. Le cortex a même dû se replier sur lui-même pour gagner de la place – d'où les circonvolutions caractéristiques du cerveau humain.

Une colonne corticale se compose de quelques centaines de types de neurones répartis en six couches distinctes. Les connexions neuronales entre la colonne et le reste du cerveau sont organisées différemment dans chaque couche. À l'aide de notre supercalculateur *Blue Gene* d'IBM, nous avons intégré les informations disponibles sur l'organisation de tous ces types de neurones dans chaque couche, jusqu'à pouvoir décrire une colonne corticale de rat nouveau-né. Nous avons aussi



©EPFL Blue Brain Project

2. SIMULATION D'UNE COLONNE CORTICALE – un groupe de neurones – dans le cadre du projet *Blue Brain* mené à l'École polytechnique fédérale de Lausanne. On observe ici l'intégralité de cette unité fonctionnelle.

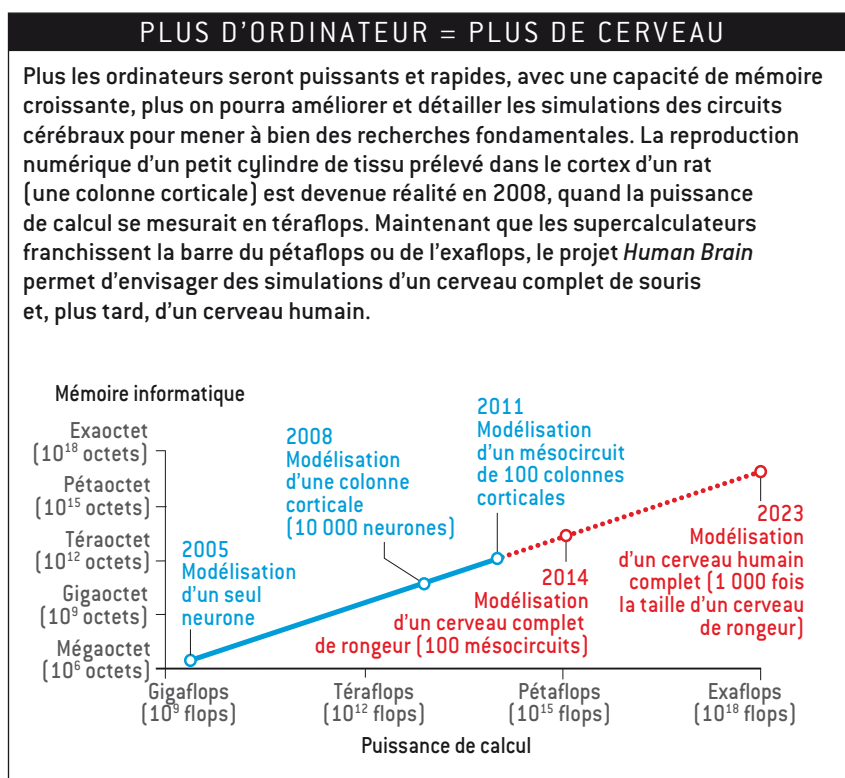
donné des instructions à l'ordinateur pour permettre aux neurones virtuels de se connecter comme le font les neurones réels. Il nous a fallu trois ans pour bâtir la structure du logiciel qui, à son tour, nous a permis de réaliser le premier modèle unifié de colonne.

À ce moment précis, nous disposions d'un modèle statique : l'équivalent d'une colonne corticale du cerveau d'une personne plongée dans le coma. Or nous voulions savoir si ce modèle pouvait se comporter comme une vraie colonne, même si elle était isolée du reste du cerveau. En 2008, nous avons stimulé notre colonne virtuelle au moyen d'une impulsion électrique. Les neurones ont alors commencé à communiquer. Des salves de potentiels d'action – les signaux électriques transmis d'un neurone à l'autre – se sont propagées dans la colonne, en oscillant entre les différentes couches, exactement comme dans un cerveau vivant. Nous n'avions pas programmé ce comportement dans le modèle : il est apparu spontanément en raison de la façon dont le circuit avait été construit. Et le circuit est resté actif, même après la fin de la stimulation, et il a brièvement développé ses propres dynamiques internes.

À partir de ce stade, nous avons peu à peu intégré à ce modèle de colonne corticale davantage de données recueillies par les laboratoires du monde entier. Le logiciel que nous avons développé est constamment amélioré de sorte que, chaque semaine, nous reconstruisons la colonne, avec davantage de règles et davantage de précision. La prochaine étape consistera à intégrer les données relatives à l'ensemble d'une région cérébrale, puis de tout le cerveau, en commençant par celui d'un rongeur.

Si nous continuions de travailler à l'échelle artisanale du projet *Blue Brain*, il nous faudrait des décennies pour atteindre notre objectif, la simulation d'un cerveau humain complet. Or nous n'avons pas tout ce temps devant nous, d'où l'entreprise beaucoup plus ambitieuse que représente le projet Cerveau humain.

L'un des aspects de ce projet est de faire le lien entre les mutations génétiques et les maladies du cerveau qu'elles engendrent. Les mutations entraînent la modification de protéines fabriquées par les cellules, ce qui a pour conséquence de perturber la forme des neurones, les synapses qui les joignent et l'activité électrique locale, puis globale. En théorie, nous pourrions



programmer un certain type de mutation dans le modèle, puis observer les conséquences de cette mutation.

Le processus est itératif. Si le symptôme, ou l'ensemble de symptômes qui en résulte, correspond à ce que l'on constate dans la réalité, cet enchaînement d'événements virtuels est susceptible d'être un mécanisme physiologique de la maladie. Nous comparons alors la simulation avec des données expérimentales variées. En l'absence de concordance, nous retournons au modèle, vérifions l'exactitude des données et précisons les règles biologiques. En cas d'adéquation, nous intégrons davantage de données, précisons les détails et étendons notre modèle à une plus grande partie du cerveau.

S'approcher peu à peu de la réalité biologique

Petit à petit, notre logiciel, surnommé « brain builder » (constructeur de cerveau), devient ainsi plus performant, l'intégration des données plus rapide et plus automatique, et le modèle se rapproche de la réalité biologique. Modéliser le cerveau tout entier, alors que notre connaissance des neurones et des synapses est encore incomplète, ne semble plus être un rêve hors de portée.

Pour des raisons éthiques, les expériences que les scientifiques peuvent faire sur le cerveau humain sont bien sûr limitées. Heureusement, le cerveau de tous les mammifères est construit sur les mêmes règles, avec des variantes suivant les espèces. La plupart de nos connaissances en matière de génétique du cerveau des mammifères proviennent de la souris. Les singes, eux, nous fournissent de précieuses informations en matière de cognition. Nous pouvons donc commencer par construire le modèle unifié d'un cerveau de rongeur, puis l'utiliser pour développer notre modèle de cerveau humain. Ainsi, les modèles de cerveau de souris, de rat et d'être humain seront développés en parallèle.

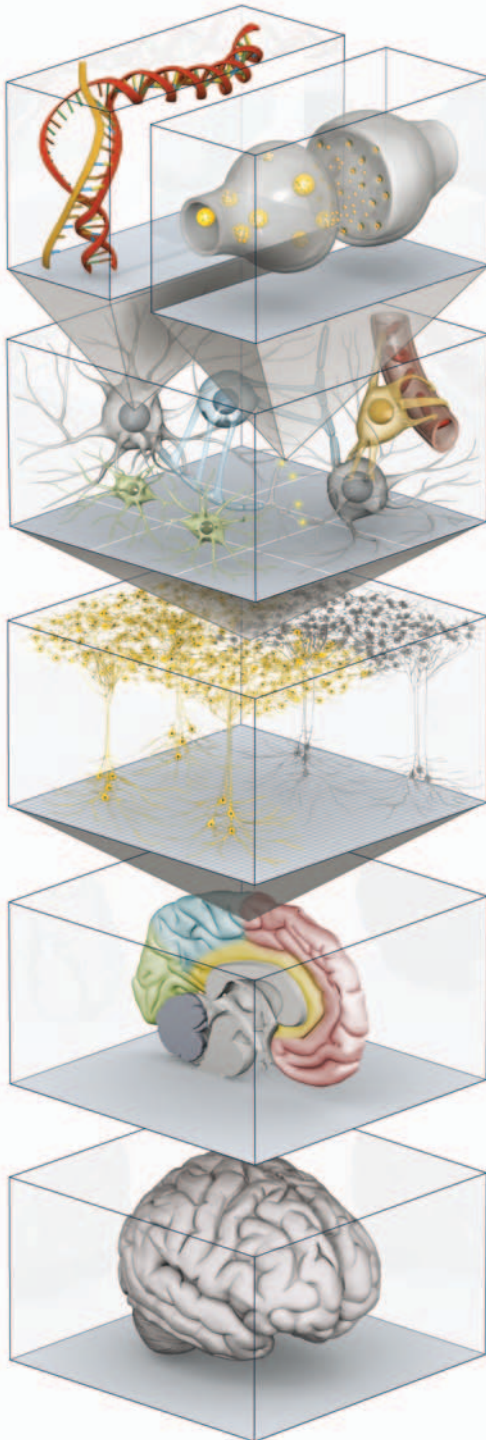
S'agissant de la cognition, nous savons par exemple que les très jeunes bébés ont une certaine compréhension des concepts numériques 1, 2 et 3, mais pas des chiffres supérieurs. Quand nous serons enfin en mesure de modéliser le cerveau d'un nouveau-né, ce modèle devra récapituler à la fois ce que le bébé peut et ce qu'il ne peut pas faire.

Une grande partie des données qui nous sont nécessaires existent déjà, mais elles ne sont pas facilement accessibles. L'un des grands défis pour le projet Cerveau humain sera de les rassembler et

DÉCONSTRUIRE LE CERVEAU

Le projet Cerveau humain a pour objectif de réaliser une simulation numérique de quelque 90 milliards de neurones que compte le cerveau et des 100 000 milliards de connexions qui relient ces cellules entre elles.

Un modèle virtuel précis du cerveau humain permettrait d'effectuer, par ordinateur, des recherches fondamentales sur les cellules et circuits cérébraux ainsi que des essais thérapeutiques virtuels. Il s'agira de modéliser chaque niveau de fonctionnement du cerveau, des transmissions de signaux chimiques et électriques aux facultés cognitives associées à la pensée.



Niveau moléculaire

La modélisation devra combiner les éléments moléculaires permettant de conférer à la cellule les principales caractéristiques d'un neurone, notamment la capacité de transmettre des signaux électriques et chimiques.

Niveau cellulaire

Le simulateur aura à intégrer les moindres détails des neurones et des cellules gliales, notamment la géométrie précise des dendrites et des axones, parties des neurones qui reçoivent et transmettent les signaux.

Niveau des circuits

La modélisation des connexions entre neurones voisins et entre différentes régions cérébrales fournirait des indices sur l'origine de certaines maladies cérébrales complexes telles que l'autisme ou la schizophrénie.

Niveau des aires cérébrales

Les principales structures – l'amygdale (émotions), l'hippocampe (mémoire), les lobes frontaux (contrôle moteur et cognitif) – peuvent être examinées individuellement ou dans le cadre de leurs interactions.

Niveau de l'organe entier

À terme, on simulerait un cerveau complet. En modifiant virtuellement un gène, par exemple, on pourrait étudier les effets sur le cerveau d'une mutation, sans avoir à élever et sacrifier des souris. On pourrait aussi simuler des conditions expérimentales très variées.

de les organiser. Nous serons alors très dépendants de la neuro-informatique, discipline qui consiste à rationaliser d'immenses bases de données neurobiologiques. Certaines données viendront du domaine médical et seront extrêmement précieuses, car elles nous renseigneront autant sur le fonctionnement normal du cerveau que sur ses dysfonctionnements. Le simulateur que nous voulons créer doit se comporter d'abord comme un cerveau sain, puis éventuellement dysfonctionner comme un cerveau réel.

Centraliser les données

En général, chaque fois qu'un patient subit un examen cérébral de type scanner, le cliché est archivé numériquement. Les hôpitaux du monde entier stockent des millions d'images. Bien que celles-ci soient déjà utilisées pour la recherche, le travail est conduit de façon tellement parcellaire que ces images sont largement sous-exploitées. Si elles étaient rassemblées sur les « nuages » d'Internet et accompagnées du dossier médical des malades, y compris les informations biochimiques et génétiques associées, les médecins pourraient passer au crible de vastes populations de patients pour y rechercher des modèles permettant de définir certains types de pathologies.

Le point fort de cette stratégie résiderait dans la capacité à localiser mathématiquement les différences et les similarités entre tous les types de maladies. C'est l'objectif de l'Initiative de neuro-imagerie de la maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), soutenue par de nombreuses universités et qui a entrepris de collecter toutes les images cérébrales, les données relatives aux analyses de sang ou de liquide céphalo-rachidien provenant d'innombrables patients atteints de démence, ou de sujets témoins en bonne santé.

Enfin, il y a la question informatique. L'ordinateur *Blue Gene* est un mastodonte de la dernière génération, celle du pétaflops, composé de près de 300 000 processeurs logés dans un espace équivalant à 72 réfrigérateurs. Des pétaflops suffisent pour modéliser, jusqu'à l'échelle cellulaire, un cerveau de rat constitué d'environ 200 millions de neurones, mais pas celui d'un être humain qui comprend de l'ordre de 90 milliards de neurones. Nous avons donc besoin d'un supercalculateur

à l'échelle de l'exaflops, mais une telle puissance de calcul sera encore insuffisante pour que la modélisation aille jusqu'aux détails moléculaires.

Des superordinateurs adaptés

Dans le monde entier, des équipes de chercheurs rivalisent pour être les premiers à construire de tels ordinateurs. Lorsqu'ils seront disponibles, comme pour les générations précédentes de supercalculateurs, ils seront probablement plutôt adaptés à la simulation des processus physiques, tels ceux étudiés en physique nucléaire ou en mécanique statistique. La simulation biologique a des exigences différentes et, en collaboration avec de grands groupes de fabricants d'ordinateurs et d'autres partenaires industriels, notre consortium adaptera une machine de ce type à la modé-

lisation d'un cerveau. Les informaticiens du projet développeront également le logiciel permettant de construire des modèles unifiés, couvrant les différentes échelles de résolution. On pourra ainsi, selon les besoins, se focaliser sur les molécules ou sur les cellules, ou bien avoir une vue d'ensemble du cerveau.

Lorsque notre simulateur aura été mis au point, les chercheurs pourront lancer des expériences numériques sur ce cerveau artificiel, comme ils le feraient sur un spécimen biologique – avec néanmoins quelques différences essentielles.

Prenons par exemple la façon dont les scientifiques mènent leurs recherches sur les origines d'une maladie en utilisant des souris dont un gène a été neutralisé. Or élever des souris prend du temps, coûte cher, n'est pas toujours possible – la neutralisation de certains gènes entraîne la mort de l'embryon –, et c'est sans compter les

■ SUR LE WEB

Human Brain Project
(Projet Cerveau humain) :
www.humanbrainproject.eu

Projet BrainScales :
<http://brainscales.kip.uni-heidelberg.de>

Institut Allen :
www.alleninstitute.org

Vidéo du fonctionnement d'un réseau de neurones :
ScientificAmerican.com/jun2012/brain-project

Un exemple d'application : l'épilepsie

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique qui se caractérise par des convulsions ou des pertes de conscience. Elle touche près d'une personne sur 100. Il en existe une dizaine de formes différentes, selon les mutations en jeu, les individus concernés ou les zones du cerveau lésées.

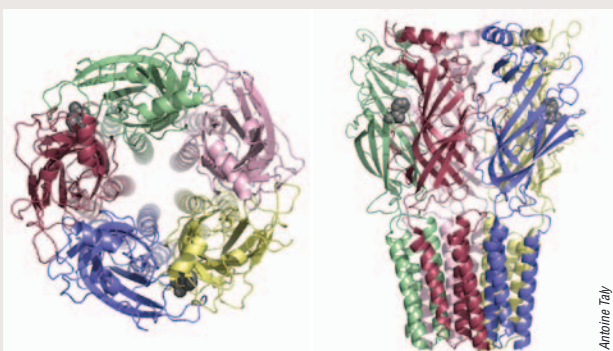
L'épilepsie est encore mal comprise, reste difficile à traiter et presque impossible à guérir. Quelle pourrait être la contribution du *Human Brain Project*? Prenons l'exemple d'une forme d'épilepsie qui affecte le lobe frontal du cerveau. Elle est due à une mutation des gènes des récepteurs à l'acétylcholine. Cette molécule peut être libérée par un neurone et aller se lier à son récepteur (voir l'illustration) sur la membrane d'un neurone voisin. En temps normal, cette liaison engendre un changement de potentiel électrique à la membrane du neurone, qui transmet à son tour le signal à ses voisins.

Au niveau moléculaire, lorsque les gènes des récepteurs sont mutés, ces derniers sont malformés et la fonction est altérée. Au niveau cellulaire, la présence de centaines de récepteurs déficients sur la membrane d'un neurone perturbe la façon dont ce dernier transmet les signaux qu'il reçoit. Il se met à diminuer ou à amplifier ces signaux. La

dynamique des réseaux de neurones est perturbée, tout se dérègle. Soudain, et pour des raisons encore mal connues, un grand nombre de neurones synchronisent et déclenchent une crise, et parfois des convulsions. L'épilepsie illustre ainsi la pertinence d'un simulateur de cerveau organisé comme une poupée russe, avec plusieurs niveaux d'organisation imbriqués accessibles à l'expérimentateur.

Pour construire un tel modèle, il faut faire appel à des centaines de chercheurs. Les généticiens, en collaboration avec les biologistes moléculaires, peuvent identifier les liens entre pathologies, gènes et protéines, ainsi que la façon dont les protéines sont exprimées. Connaître le nombre de récepteurs présents à la membrane d'un neurone est crucial pour prédire son comportement.

Les théoriciens interviennent ensuite. Ils partent de la structure tridimensionnelle des protéines (analysées aux rayons X), et simulent la façon dont elles fluctuent et interagissent avec leurs partenaires moléculaires. Ces simulations permettent de quantifier l'affinité d'un ligand pour son récepteur, ainsi que ses temps caractéristiques d'activation et d'inhibition. Ces grandeurs diffèrent pour le récepteur normal et le muté, et elles



Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, vu de dessus et de côté. Les molécules de nicotine (groupes de boules grises) peuvent l'activer.

donnent une indication sur l'amplitude de la réponse d'un neurone à un signal d'intensité donnée.

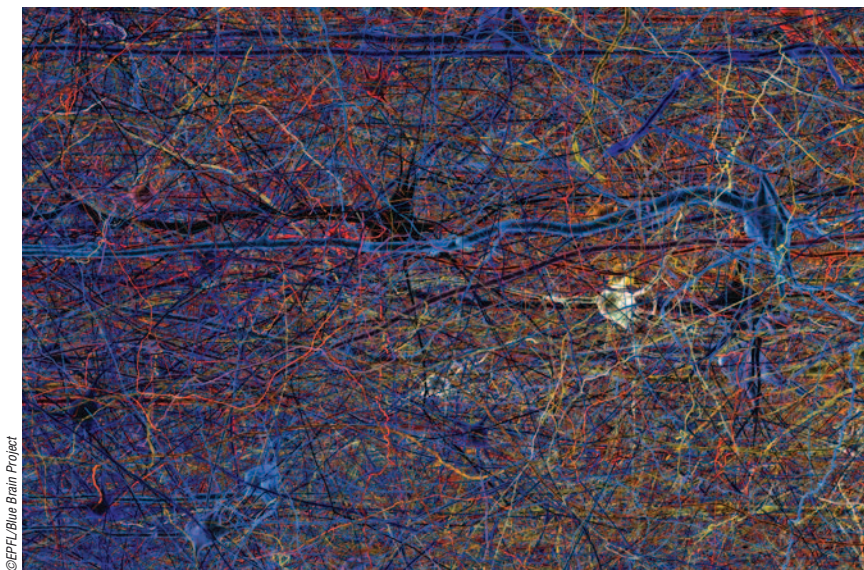
On peut alors intégrer tous ces paramètres pour simuler des milliers de récepteurs, à la surface de centaines de neurones connectés en réseaux. Un va-et-vient s'établit ensuite entre les prédictions théoriques du simulateur et les mesures expérimentales, réalisées *in vitro* ou *in vivo* par des neurobiologistes. Le modèle est affiné jusqu'à ce qu'il reproduise au mieux les processus physiologiques observés.

Le simulateur HBP permettra aussi d'identifier des cibles thérapeutiques. Après avoir testé des molécules *in vitro* sur des cultures de neurones, on pourra les introduire

virtuellement dans le modèle de cerveau et mesurer leur effet à différentes échelles. Cela permettra d'effectuer un tri supplémentaire, fondé sur l'efficacité et l'absence d'effets secondaires neurologiques, et de réduire ainsi les coûts de la recherche préclinique et clinique.

Le projet HBP est bien sûr très ambitieux, mais néanmoins réalisable à plus ou moins long terme. De plus, comme dans la course à la Lune, le plus important n'est pas le but ultime, mais plutôt toutes les découvertes inattendues qui se feront en route !

Antoine Taly
chargé de recherche au CNRS,
Institut de biologie
physico-chimique de Paris



©EPFL/Blue Brain Project

3. VUE PARTIELLE DE LA SIMULATION d'un réseau d'un millier de cellules pyramidales (un type de neurones) dans le cadre du projet *Blue Brain*. Les cellules apparaissant en bleu sont silencieuses, celles en rouge sont actives.

problèmes éthiques soulevés par l'expérimentation animale.

Avec le cerveau *in silico*, les chercheurs pourront neutraliser un gène virtuel et en constater rapidement les conséquences sur des cerveaux d'âges différents et aux fonctionnements distincts. L'expérience pourra être répétée dans des conditions aussi nombreuses et diverses qu'ils le souhaitent, en utilisant le même modèle, et avec un degré de précision que l'on ne peut obtenir *in vivo*.

Vers des ordinateurs neuromorphes ?

Ces simulations révéleront peut-être aussi comment l'évolution a produit un cerveau humain si adaptable, qui peut accomplir rapidement, simultanément et à grande échelle de multiples tâches, qui possède une capacité de mémoire gigantesque tout en ne consommant pas plus d'énergie qu'une ampoule électrique. Les enseignements que nous en tirerons pourront être à leur tour réinvestis dans la conception d'ordinateurs dits neuromorphes, imitant le fonctionnement des circuits cérébraux.

Aussi ambitieux le projet Cerveau humain soit-il, une caractéristique essentielle manquera aux premières simulations de cerveau complet que l'on réalisera : elles ne pourront se développer comme le fait un enfant. À partir de la naissance, le cortex se forme suite à la prolifération,

à la migration puis à l'élagage des neurones et d'un processus nommé plasticité cérébrale (remodelage des connexions entre neurones), qui dépend beaucoup des expériences vécues. Nos modèles de cerveau correspondront à un âge donné, mais il faudra concevoir un dispositif qui permette au modèle de se transformer en réaction aux stimulus extérieurs.

Une étape décisive : connecter un cerveau virtuel à un corps virtuel

Une étape décisive consistera à connecter le cerveau virtuel à la représentation informatique virtuelle du corps et à le placer dans un environnement virtuel réaliste. Le simulateur pourra recevoir de l'information en provenance de l'environnement, et agir sur lui. Alors seulement, nous serons en mesure de lui enseigner certaines techniques et de vérifier s'il est « intelligent », ou d'identifier les fonctions cérébrales associées aux comportements que l'on qualifie d'intelligents.

Enfin, il ne faut pas oublier que le projet Cerveau humain soulève d'importantes questions éthiques. Il est par exemple légitime de se demander s'il serait éthique de vouloir construire un cerveau virtuel qui comporterait davantage de colonnes corticales qu'un cerveau humain, ou qui combinerait une intelligence identique à celle d'un être humain à une capacité de calcul un million de fois supérieure à celle d'un superordinateur.

L'ambition du *Human Brain Project* est grande, mais pas démesurée. L'un de ses objectifs est de lutter contre le morcellement des recherches sur le cerveau. D'autres projets vont dans le même sens. Par exemple, en 2010, l'Institut Allen de Seattle, aux États-Unis, a lancé l'Atlas Allen du cerveau humain, dont l'objectif est de répertorier tous les gènes s'exprimant dans cet organe. Le principal obstacle à de telles entreprises reste cependant le financement. En ce qui concerne le projet Cerveau humain, il vient de recevoir le feu vert de l'Union européenne. Nous en sommes convaincus, il apportera un éclairage inédit sur notre identité d'êtres humains, capables de contempler aussi bien le clair-obscur d'une toile de Caravage que d'explorer les paradoxes de la physique quantique. ■

Un projet phare pour l'Europe

Le 28 janvier 2013, la Commission européenne a désigné deux projets phares parmi six propositions : Human Brain Project (HBP) et Graphene. Chacun de ces deux projets labellisés « FET-flagship » sera financé à hauteur d'environ un milliard d'euros sur dix ans. HBP, qui débutera fin 2013, rassemble quelque 300 chercheurs, majoritairement européens, issus de 87 institutions. Il sera coordonné par l'École polytechnique fédérale de Lausanne. La France est en charge de trois des axes du projet : théorie des réseaux neuronaux, neurosciences cognitives et aspects éthiques. Un Institut européen des neurosciences théoriques, localisé en région parisienne, sera d'ailleurs créé dans le cadre de HBP.

Numéro 56 en kiosque le 07 mars

Numéro anniversaire



Cerveau & Psycho

10 ANS de découvertes

- Émotions
- Conscience
- Interfaces
cerveau-machines
- Imagerie
- Traitements
- Développement
personnel

n°56 - Bimestriel mars-avril- 2013



www.cerveauetpsycho.fr

L'information de référence de la psychologie et des neurosciences