

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.

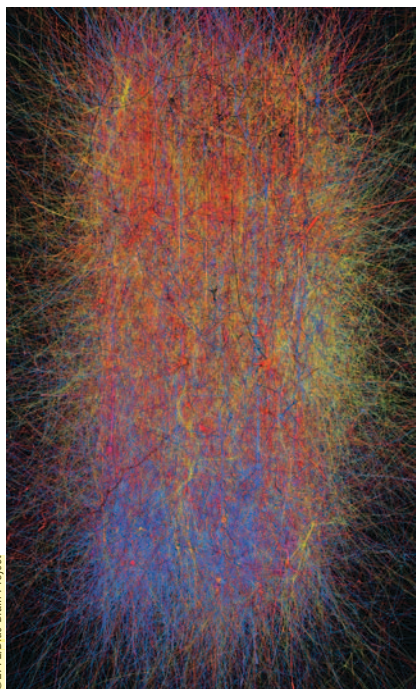
En 2005, pour modéliser un seul neurone, il fallait un ordinateur puissant et trois années de travail d'un doctorant. Il était cependant évident que des objectifs plus ambitieux allaient bientôt être atteints et que nous pourrions modéliser des circuits cérébraux complexes, impliquant de nombreux neurones, 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 enfonçant 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.

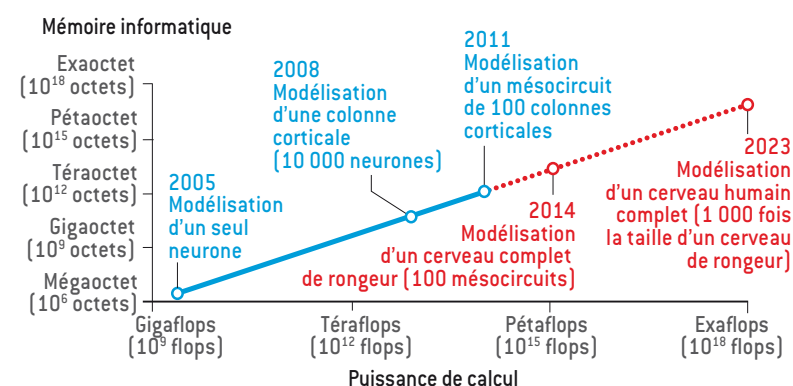
À partir de ce stade, nous avons peu à peu intégré à ce modèle de colonne corticale davantage de données recueillies par les laboratoires du monde entier. Le logiciel que nous avons développé est constamment amélioré de sorte que, chaque semaine, nous reconstruisons la colonne, avec davantage de règles 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

PLUS D'ORDINATEUR = PLUS DE CERVEAU

Plus les ordinateurs seront puissants et rapides, avec une capacité de mémoire croissante, plus on pourra améliorer et détailler les simulations des circuits cérébraux pour mener à bien des recherches fondamentales. La reproduction numérique d'un petit cylindre de tissu prélevé dans le cortex d'un rat (une colonne corticale) est devenue réalité en 2008, quand la puissance de calcul se mesurait en téraflows. Maintenant que les supercalculateurs franchissent la barre du pétaflows ou de l'exaflows, le projet *Human Brain* permet d'envisager des simulations d'un cerveau complet de souris et, plus tard, d'un cerveau humain.



D'après "Brain in a box", M. Mitchell Waldrop, Nature, vol. 482, 23 février 2012

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