

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.

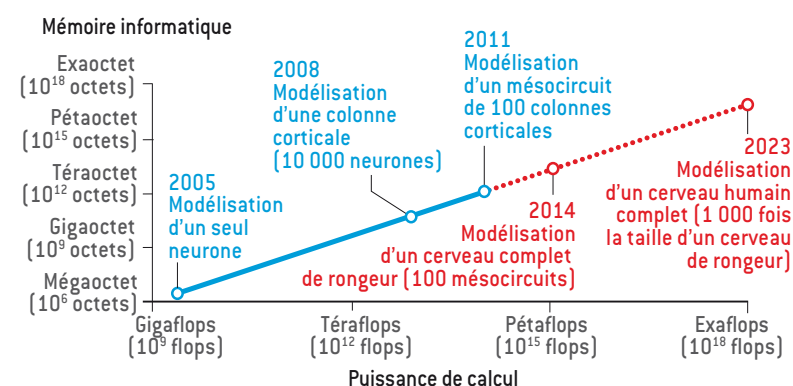
À partir de ce stade, nous avons peu à peu intégré à ce modèle de colonne corticale davantage de données recueillies par les laboratoires du monde entier. Le logiciel que nous avons développé est constamment amélioré de sorte que, chaque semaine, nous reconstruisons la colonne, avec davantage de règles 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 téraflopps. Maintenant que les supercalculateurs franchissent la barre du pétaflopps ou de l'exafllops, 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.

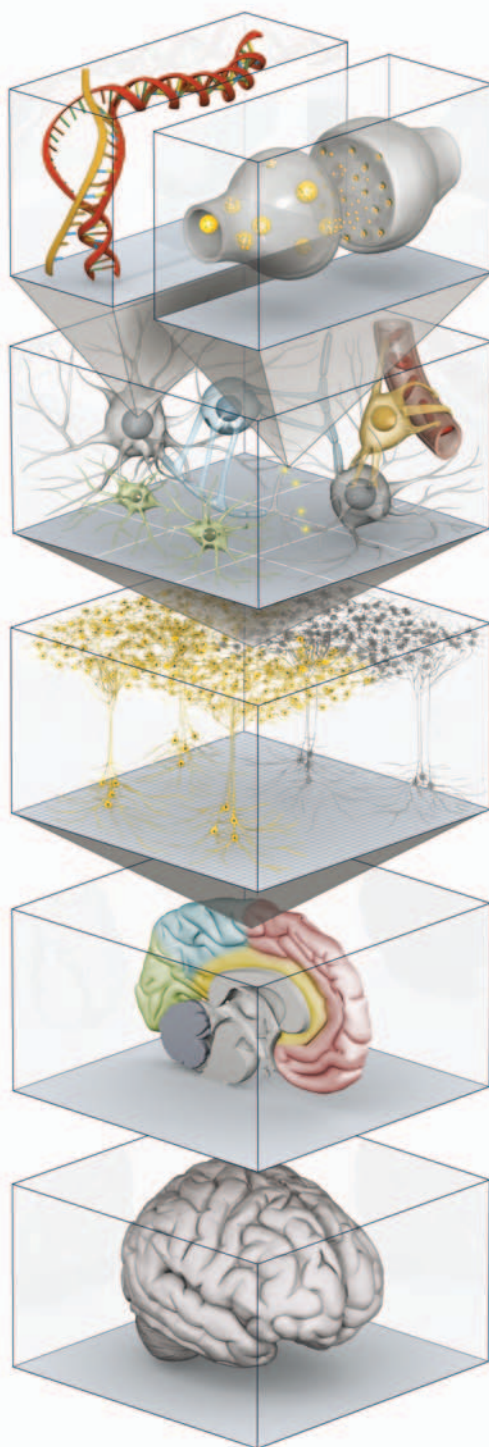
S'agissant de la cognition, nous savons par exemple que les très jeunes bébés ont une certaine compréhension des concepts numériques 1, 2 et 3, mais pas des chiffres supérieurs. Quand nous serons enfin en mesure de modéliser le cerveau d'un nouveau-né, ce modèle devra récapituler à la fois ce que le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

DÉCONSTRUIRE LE CERVEAU

Le projet Cerveau humain a pour objectif de réaliser une simulation numérique des 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.

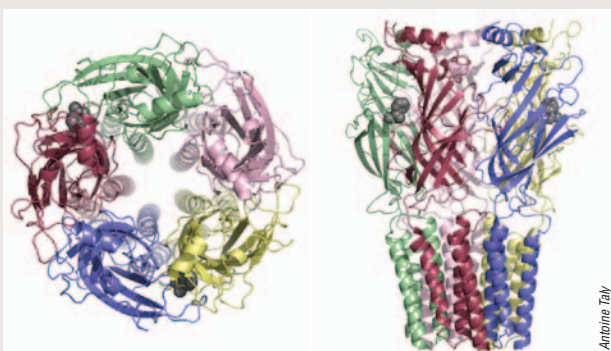
L'épilepsie est encore mal comprise, reste difficile à traiter et presque impossible à guérir. Quelle pourrait être la contribution du *Human Brain Project*? Prenons l'exemple d'une forme d'épilepsie qui affecte le lobe frontal du cerveau. Elle est due à une mutation des gènes des récepteurs à l'acétylcholine. 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 certaines 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