

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.

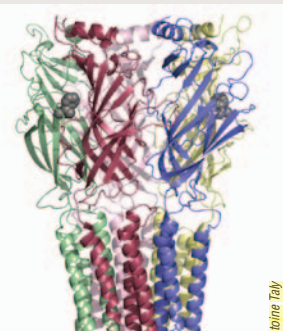
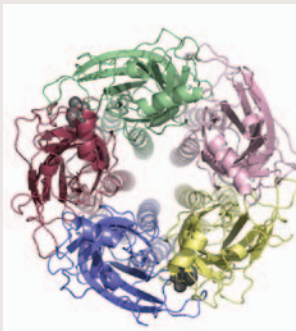
L'épilepsie est encore mal comprise, reste difficile à traiter et presque impossible à guérir. Quelle pourrait être la contribution du Human Brain Project ? Prenons l'exemple d'une forme d'épilepsie qui affecte le lobe frontal du cerveau. Elle est due à une mutation des gènes des récepteurs à l'acétylcholine.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



Antoine Taly

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