



Modélisation mathématique du neurone au réseau : le cas Caenorhabditis elegans

Loïs Naudin

► To cite this version:

Loïs Naudin. *Modélisation mathématique du neurone au réseau : le cas Caenorhabditis elegans*. Systèmes dynamiques [math.DS]. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMMLH24 . tel-03580037

HAL Id: tel-03580037

<https://theses.hal.science/tel-03580037>

Submitted on 18 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité MATHÉMATIQUES

Préparée au sein de l'Université Le Havre Normandie

Modélisation mathématique du neurone au réseau : le cas Caenorhabditis elegans

**Présentée et soutenue par
LOIS NAUDIN**

**Thèse soutenue le 08/12/2021
devant le jury composé de**

MME LAURE BUHRY	MAÎTRE DE CONFERENCES (HDR), UNIVERSITE NANCY 1 HENRI POINCARÉ	Rapporteur du jury
M. JEAN-PIERRE FRANCOISE	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, SORBONNE UNIVERSITE	Rapporteur du jury
MME NATHALIE CORSON	MAÎTRE DE CONFERENCES, UNIVERSITE LE HAVRE NORMANDIE	Membre du jury Co-encadrante
M. JUAN LUIS JIMENEZ LAREDO	MAÎTRE DE CONFERENCES, UNIVERSITE LE HAVRE NORMANDIE	Membre du jury
M. ROMAIN BRETTE	DIRECTEUR DE RECHERCHE, INSTITUT DE LA VISION - PARIS	Président du jury
M. MOULAY AHMED AZIZ ALAOUI	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE LE HAVRE NORMANDIE	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par MOULAY AHMED AZIZ ALAOUI, Laboratoire de Mathématiques
Appliquées du Havre**

1	Introduction	15
2	De la biologie du neurone à la modélisation en passant par <i>C. elegans</i>	25
2.1	Généralités sur le système nerveux	26
2.2	Définition et classification d'un neurone	28
2.3	Description du système nerveux du nématode <i>C. elegans</i>	30
2.3.1	Description générale	30
2.3.1.1	Système nerveux du pharynx	31
2.3.1.2	Système nerveux somatique	32
2.3.2	Types de neurones dans <i>C. elegans</i>	34
2.4	Généralités sur le fonctionnement du neurone	36
2.5	Courant ionique	40
2.6	Canaux ioniques à conductance persistante <i>vs.</i> transitoire	41
2.7	Description de l'évolution des portes/variables d'activations et d'inactivations des canaux ioniques	44
2.8	Du caractère composite des courants totaux	47
2.9	Forme générale des modèles à base de conductance	47
2.10	Relation courant-voltage (relation I-V)	49
2.11	Etre spiking ou ne pas être spiking : telle est la question	50
2.12	Tour d'horizon des modèles utilisés sur <i>C. elegans</i>	52
3	Modélisation de la diversité neuronale de <i>C. elegans</i>	57
3.1	Motivation et structure du chapitre	58
3.2	Éléments d'optimisation pour l'estimation des paramètres des modèles de neurones	58
3.2.1	Principes généraux d'optimisation des modèles neuronaux	59
3.2.2	Algorithmes d'optimisation	60
3.2.3	Algorithme évolutionnaire	61
3.2.3.1	Algorithme à évolution différentielle	62
3.2.3.2	À propos du système de contraintes imposées	64
3.3	Modélisation des neurones RIM, AIY et AFD	64
3.3.1	Courants considérés dans les neurones RIM, AIY et AFD	64
3.3.2	Méthodologie	66
3.3.3	Résultats	68
3.4	Discussion sur les paramètres et leurs variabilités	70
3.5	Des implications en modélisation	72
3.6	Conclusion	75

4	Éléments de théorie générale sur les systèmes dynamiques	77
4.1	Définitions générales – Flot et trajectoire	78
4.2	Existence et unicité des solutions	78
4.3	Points stationnaires	79
4.4	Variétés stable, instable, centrale	80
4.5	Attracteur et bistabilité	82
4.6	Théorème de Poincaré-Bendixson	83
4.7	Généralités sur les bifurcations	86
4.8	Bifurcations et propriétés neurocomputationnelles	92
5	Génération systématique de modèles à base de conductance <i>non-spikings</i> dotés de capacités de généralisation	95
5.1	Motivation et structure du chapitre	96
5.2	Structure de bifurcation des modèles à base de conductance <i>non-spikings</i>	96
5.3	Fonctions de coûts	100
5.4	L’approche mono-objectif peut échouer à l’obtention de modèles dotés de capacités de généralisation	101
5.5	Optimisation multi-objectif	103
5.5.1	Deux approches multi-objectifs différentes	104
5.5.2	Présentation des grands principes des algorithmes évolutionnaires multi-objectifs	106
5.5.3	Algorithme à évolution différentielle multi-objectif (DEMO)	108
5.6	Obtention de modèles à base de conductance <i>non-spikings</i> avec capacité de généralisation	109
5.6.1	Variante multi-objectif adaptée à l’obtention de MBCs <i>non-spikings</i> dotés de capacité de généralisation (DEMO/rand/best/biased)	109
5.6.2	Processus de prise de décision	110
5.6.3	Résultats de l’approche DEMO/rand/best/biased	112
5.7	Une autre approche possible ? L’approche mono-objectif	113
5.8	Conclusion et perspectives	115
6	Modèle à base de conductance <i>générique</i> pour les neurones de <i>C. elegans</i> et son analyse mathématique.	121
6.1	Présentation du modèle à base de conductance générique pour les neurones de <i>C. elegans</i>	122
6.1.1	Description générale des modèles à base de conductance	122
6.1.2	Réduction des modèles à base de conductance	124
6.1.3	Présentation du modèle à base de conductance générique	125
6.2	Analyse mathématique du modèle à base de conductance générique pour les neurones <i>non-spikings</i> de <i>C. elegans</i>	127
6.2.1	Propriétés neurocomputationnelles des modèles à base de conductance <i>non-spikings</i>	128
6.2.2	Bornage des solutions	129
6.2.3	Solution analytique des variables d’activations et d’inactivations	133
6.2.4	Analyse du modèle pour les neurones linéaires	134
6.2.4.1	Monotonie du courant d’équilibre I_∞ et unicité du point d’équilibre	134
6.2.4.2	Stabilité locale des modèles réduits de RIM et AIY	135
6.2.4.3	Stabilité globale des modèles réduits de RIM et AIY	136
6.2.5	Analyse du modèle pour les neurones bistables	138
6.2.5.1	Analyse des équilibres	138
6.2.5.2	Analyse des bifurcations	140

6.3	Conclusion	144
7	Construction et étude d'un modèle phénoménologique <i>non-spiking</i>	147
7.1	Motivation et structure du chapitre	148
7.2	Modélisation	149
7.2.1	Variabilité expérimentale et modélisation.	149
7.2.2	Structure de bifurcation des modèles à base de conductance <i>non-spikings</i> .	151
7.2.3	Présentation du modèle simple.	152
7.2.4	Résultats de l'optimisation du modèle sur RIM, AIY et AFD	153
7.2.5	De l'efficacité computationnelle du modèle phénoménologique proposé . .	155
7.2.6	De ses implications en modélisation	157
7.3	Étude mathématique du modèle phénoménologique	158
7.3.1	Étude des points d'équilibre	159
7.3.2	Formes normales – bifurcation col-noeud.	162
7.4	Conclusion	164
8	Vers l'étude de réseaux neuronaux de <i>C. elegans</i>	167
8.1	Topologie du système nerveux de <i>C. elegans</i>	168
8.1.1	Mesures de centralité	168
8.1.2	Modularité et communautés	169
8.1.3	<i>Rich club</i>	170
8.1.3.1	Mesure du coefficient du <i>rich club</i>	171
8.1.3.2	<i>Rich club</i> du système nerveux de <i>C. elegans</i>	171
8.1.3.3	Motifs	171
8.1.4	Réseau "petit monde"	172
8.1.5	Organisation en sablier	173
8.2	Principes généraux de la neurotransmission	174
8.3	Neurotransmission chez <i>C. elegans</i>	175
8.4	Modélisation des connexions synaptiques de <i>C. elegans</i>	177
8.5	Réseau neuronal d'un comportement de chimiotaxie	178
8.6	Conclusion	181
9	Conclusions et perspectives	183

Table des figures

1.1	Enregistrements <i>in vivo</i> de l'activité de quatre neurones représentatifs de la diversité neuronale actuelle du nématode <i>C. elegans</i>	18
1.2	Comparaison entre le système olfactif de <i>C. elegans</i> et le système rétinien des vertébrés	20
2.1	Schématisation fonctionnelle du système nerveux résumant l'interaction organisme/environnement	26
2.2	Interaction entre les trois composantes du système nerveux (système sensoriel, système de prise de décision et système moteur)	27
2.3	Nombre de cellules gliales par neurones	28
2.4	Schéma d'un neurone dans lequel les dendrites, le corps cellulaire, l'axone et les terminaisons axonales sont représentés	29
2.5	Différents types morphologiques de neurones	30
2.6	Anatomie du pharynx du nématode <i>C. elegans</i>	31
2.7	Localisation de l'ensemble des neurones du pharynx du nématode <i>C. elegans</i> . . .	32
2.8	Ganglions de la tête et de la queue du nématode <i>C. elegans</i>	33
2.9	Cordes nerveuses et commissures du nématode <i>C. elegans</i>	33
2.10	Neurones moteurs de la corde ventrale impliqués dans les comportements de locomotion chez le nématode <i>C. elegans</i>	35
2.11	Récepteurs aux contacts légers sur le corps et neurones amphidiens (<i>chimiorécepteurs</i>) du nématode <i>C. elegans</i>	35
2.12	Potentiel membranaire	37
2.13	Concentration molaire des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire d'un neurone.	37
2.14	Canal ionique dans une membrane cellulaire d'un neurone.	38
2.15	Exemple de pompe ionique	38
2.16	Sens de transport des ions suivants leur gradient de concentration et leur gradient électrique.	39
2.17	Représentation de la membrane plasmique par une pile électrique, et le canal ionique par une résistance variable	40
2.18	Schéma des portes des canaux ioniques	42
2.19	Schéma des deux grands types de courants, persistant et transitoire, sur les ions potassium	43
2.20	Fonction de Boltzmann et interprétation géométrique de ses paramètres	45
2.21	Fonction gaussienne et interprétation géométrique de ses paramètres	46
2.22	Expressions alternatives des fonctions α et β	46

2.23	Représentation de la membrane d'un neurone sous forme d'un circuit électrique. .	48
2.24	Description de la relation courant-voltage (relation I-V)	50
2.25	Caractéristiques des potentiels d'actions et potentiels gradués	51
2.26	Signal digital vs. analogique	53
2.27	Dynamique du potentiel membranaire d'un modèle à base de conductance avec un seul courant de fuite	53
3.1	Enregistrements <i>in vivo</i> de l'activité de quatre neurones représentatifs de la diversité neuronale actuelle du nématode <i>C. elegans</i>	58
3.2	De l'importance d'un choix pertinent de la fonction de coût	59
3.3	Principe de l'algorithme à évolution différentielle.	62
3.4	Courbe I-V expérimental du neurone AFD	65
3.5	Comparaisons statistiques des modèles deux-à-deux via le test de Wilcoxon. . . .	68
3.6	Évolution du potentiel membranaire, estimé et expérimental, pour une série de courant d'injections pour les neurones RIM, AIY et AFD	70
3.7	Distributions des paramètres obtenus pour les 15 meilleures paramétrisations de chaque modèle	71
3.8	Illustration de l'homéostasie intrinsèque au neurone	72
3.9	Suite d'approximation de la structure d'un neurone et type de modèle résultant .	75
4.1	Représentation géométrique des notions de stabilité et instabilité locale dans l'espace des phases de dimension 2.	80
4.2	Représentation géométrique des différents types de points fixes hyperboliques . .	81
4.3	Exemple de variété stable et instable d'un point col	82
4.4	Deux exemples d'ensemble ω - et α -limite	83
4.5	Représentation géométrique d'une trajectoire homocline et hétérocline.	84
4.6	Différence entre un point <i>selle</i> et un point <i>col-noeud</i> en dimension deux	84
4.7	Portraits de phase et diagramme de bifurcation d'une bifurcation col-noeud . . .	87
4.8	Portraits de phase pour une bifurcation col-noeud dans le cas de la dimension 2 .	89
4.9	Portraits de phase pour une bifurcation de Hopf dans le cas de la dimension 2 . .	89
4.10	Portraits de phase pour une bifurcation transcritique dans le cas de la dimension 2	90
4.11	Portraits de phase pour une bifurcation fourche dans le cas de la dimension 2 . .	90
4.12	Bifurcation homocline de champs de vecteurs du plan	91
4.13	Bifurcation col-noeud sur un cercle invariant en dimension deux	92
4.14	Relation courant-fréquence pour les deux classes de neurones	93
4.15	Bifurcation col-noeud sur un cercle invariant dans le modèle de Morris-Lecar . . .	94
5.1	Enregistrements <i>in vivo</i> de l'activité de trois neurones <i>non-spikings</i> représentatifs de la diversité neuronale <i>non-spiking</i> actuelle du nématode <i>C. elegans</i>	97
5.2	Points d'équilibres des modèles à base de conductance	98
5.3	Exemples de comportements possibles pour un modèle à base de conductance au courant d'équilibre total strictement monotone	99
5.4	Trois différents types de bifurcations col-noeuds dans un modèle à base de conductance	100
5.5	Résultats de l'optimisation mono-objectif (évolution des potentiels membranaires) pour le neurone AFD	103
5.6	Résultats de l'optimisation mono-objectif (évolution des potentiels membranaires) pour le neurone RIM	104
5.7	Résultats de l'optimisation mono-objectif (évolution des potentiels membranaires) pour le neurone AIY	105
5.8	Exemple de tri en fronts non dominés	106
5.9	Exemple de calcul de distance de crowding dans le cas de deux fonctions objectifs	108

5.10	Schéma de la procédure de l'algorithme multi-objectif DEMO	109
5.11	Résultats de l'approche DEMO/rand/best/biased pour les neurones RIM, AIY et AFD	113
5.12	Exemples de solutions obtenues de l'approche multi-objectif présentant un courant d'équilibre parfaitement reproduit	114
6.1	Enregistrements <i>in vivo</i> de l'activité de trois neurones <i>non-spikings</i> représentatifs de la diversité neuronale <i>non-spiking</i> actuelle du nématode <i>C. elegans</i>	123
6.2	Comparaison entre la dynamique des voltages expérimentaux des neurones RIM, AIY et AFD, et de leurs modèles respectifs.	125
6.3	Deux formes standards du courant d'équilibre $V \rightarrow I_\infty(V)$	129
6.4	Courant d'équilibre expérimental (avec les écarts types correspondant) et estimé	130
6.5	Simulation numérique de I'_∞ pour RIM et AIY et analyse de sensibilité globale	136
6.6	Parties réelles des valeurs propres de la matrice jacobienne associée à l'unique point d'équilibre pour tout $I \in \mathcal{I}$	137
6.7	Simulation numérique de la fonction $(V, h) \mapsto \text{div}F(V, h)$ pour RIM et AIY	137
6.8	Portraits de phase (V, h) pour diverses conditions initiales (V_0, h_0) pour RIM et AIY	138
6.9	Simulation numérique de I'_∞ pour AFD	139
6.10	Nombre et valeur de V_* suivant la valeur du stimulus I	139
6.11	Seuil du courant d'injection auquel le neurone AFD saute vers un nouveau plateau de haut voltage	140
6.12	Diagrammes de bifurcations pour AFD	144
7.1	Enregistrements <i>in vivo</i> de l'activité de trois neurones <i>non-spikings</i> représentatifs de la diversité neuronale <i>non-spiking</i> actuelle du nématode <i>C. elegans</i>	149
7.2	Exemples de caractéristiques de potentiels d'actions générés <i>in silico</i> à partir du modèle d'Hodgkin et Huxley (1952)	150
7.3	Deux formes standards du courant d'équilibre $V \rightarrow I_\infty(V)$	152
7.4	Effet de la variation du paramètre τ sur la dynamique du modèle simple	153
7.5	Résultat de l'optimisation du modèle simple pour le neurone bistable AFD	154
7.6	Résultat de l'optimisation du modèle simple pour les neurones RIM et AIY de type "linéaire"	156
7.7	Dynamique de la fonction $I \mapsto \Delta(I)$ pour chacun des neurones RIM, AIY et AFD	162
7.8	Stabilité des points d'équilibre pour chacun des neurones RIM, AIY et AFD	162
7.9	Diagrammes de bifurcations col-noeuds	164
8.1	Exemple de graphe avec deux noeuds de centralité d'intermédiarité élevée mais de centralité de degré petite.	169
8.2	Relation entre le degré d'un noeud et sa centralité d'intermédiarité chez <i>C. elegans</i>	169
8.3	Fraction du type fonctionnel de neurone dans chacun des modules composant le réseau neuronal du nématode <i>C. elegans</i>	170
8.4	Exemple de motif	172
8.5	Exemple d'un graphe exhibant une structure en sablier	173
8.6	Exemple de graphe exhibant une structure en sablier sans <i>rich club</i> , et inversement	174
8.7	Schéma de transmission de l'information neuronale (potentiel d'action ou potentiel gradué)	175
8.8	Schéma du déclenchement du potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) et inhibiteur (PPSI).	176
8.9	Diagramme simplifié du réseau neuronal lié au comportement de renversement chez le nématode <i>C. elegans</i>	179

8.10	Évolution du potentiel membranaire d'un neurone bistable, avec ses états <i>ups</i> (<i>up-states</i> en anglais) et ses états <i>downs</i> (<i>down-states</i> en anglais), pour une série de courants d'injections allant de -15pA à 35pA par pas de 5pA. Dans n'importe quel état <i>up</i> (resp. <i>down</i>), le neurone est dit ON (resp. OFF).	180
8.11	Évolution du potentiel membranaire du neurone AVA	181

Liste des tableaux

3.1	Terminologie des algorithmes évolutionnaires	62
3.2	Nature des courants potassiques I_K et calcique I_{Ca} pour RIM, AIY et AFD. . . .	65
3.3	Ensemble des modèles possibles pour chacun des neurones, qui seront testés et classés.	66
3.4	Borne des paramètres, fixées à partir de Wicks et al. (1996), Izhikevich (2007) et Liu et al. (2018).	67
3.5	Résultat du classement des modèles <i>via</i> le test de Wittkowski	69
3.6	Résumé des hypothèses générées sur l'existence et la nature des courants ioniques pour les neurones RIM, AIY et AFD	70
3.7	Classification des trois types de neurones <i>non-spikings</i> de <i>C. elegans</i> , selon leur relation courant-voltage	73
3.8	Valeurs de paramètres obtenues des neurones RIM, AIY et AFD	76
5.1	Bornes minimale et maximale des valeurs de paramètres (Wicks et al., 1996; Izhikevich, 2007; Liu et al., 2018; Naudin et al., 2020).	102
5.2	Définitions et résumé du protocole d'entraînement et de sélection des solutions . .	111
5.3	Valeurs des paramètres obtenues pour chacun des modèles	119
6.1	Ensemble des expressions possibles de χ_i , $i \in \{Ca, K\}$, où χ_{Ca} et χ_K déterminent les caractéristiques biophysiques des canaux calciques et potassiques, respectivement. .	126
6.2	Expression de χ_{Ca} et χ_K pour les modèles complet et réduit des neurones RIM, AIY et AFD	127
6.3	Expressions des ensembles $\mathcal{X}$ et vecteurs X des variables d'activations et d'inactivations impliquées dans les modèles réduits et complets de RIM, AIY et AFD. .	127
7.1	Valeurs des paramètres du modèle simple pour chacun des neurones	154
7.2	Nombre de virgule flottante requis pour simuler 1ms des modèles de neurones les plus répandus	155
7.3	Minimum de la fonction $I \mapsto \Delta(I)$ pour chacun des neurones.	160
8.1	Description des onze neurones composant le <i>rich club</i>	172
8.2	Résumé des valeurs de paramètres de connectivité de l'équation (8.2) et (8.5). . .	178

AVERTISSEMENT

Afin de permettre une lecture non linéaire de ce manuscrit et d'en faciliter ainsi sa lecture, de nombreux éléments similaires et redondants pourront se retrouver rappelés et exposés dans ses différents chapitres.

On the Modeling of the Three Types of Non-Spiking Neurons of the *Caenorhabditis elegans*, Loïs Naudin, Juan Luis Jiménez Laredo, Nathalie Corson, Thibaut Démare, M.A. Aziz-Alaoui, *International Journal of Neural System*, 2020, DOI : 10.1142/S012906572050063X.

Systematic Generation of Biophysically Detailed Models with Generalization Capability for Non-Spiking Neurons, Loïs Naudin, Juan Luis Jiménez Laredo, Nathalie Corson, Qiang Liu, M.A. Aziz-Alaoui. **En cours de soumission**. Article long.

A Generic Conductance-Based Model of Non-Spiking *Caenorhabditis elegans* Neurons and its Mathematical Analysis, Loïs Naudin, Nathalie Corson, M.A. Aziz-Alaoui. **En cours de soumission**. Article long.

A Simple Model of Non-Spiking Neurons, Loïs Naudin, Juan Luis Jiménez Laredo, Nathalie Corson, M.A. Aziz-Alaoui. **En cours de soumission**. Article long.

CHAPITRE 1

Introduction



Dans l'investigation scientifique, les moindres procédés sont de la plus haute importance. Le choix heureux d'un animal, d'un instrument construit d'une certaine façon, l'emploi d'un réactif au lieu d'un autre, suffisent souvent pour résoudre les questions générales les plus élevées.
Claude Bernard, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, J.B. Baillière et Fils,
Libraires de L'Académie Impériale de Médecine, 1865.



Contexte de la thèse

Un des plus grands challenges en neuroscience est la compréhension de la manière dont l'activité des neurones et leurs interactions (niveau *microscopique*) entraînent un comportement particulier (niveau *macroscopique*) de l'organisme considéré, en réponse aux stimuli de l'environnement (Kandel et al., 2000). Plus précisément, un comportement, en neuroscience, peut être défini comme suit :

”Le comportement observable externe d'un organisme, ou *comportement macroscopique*, est le produit fini de toutes les activités du système nerveux. Autrement dit, le comportement macroscopique est l'*output* résultant de la somme de tous les processus physiologiques sous-jacents du système nerveux (Szigeti et al., 2014).”

Dans la poursuite de la compréhension des mécanismes neuronaux responsables de la génération d'un comportement, la modélisation mathématique est un outil puissant et abondamment envisagé (Markram, 2006, 2012). En ce sens et à des fins de modélisation de systèmes neuronaux, Selverston (1980) propose et dégage la stratégie suivante :

1. *identifier* et *caractériser* chaque élément composant les circuits neuronaux associés au comportement considéré,
2. *spécifier* les connexions synaptiques entre chacun de ces éléments, en déterminant la matrice de connectivité : on parle de *connectome*,
3. *analyser* les propriétés synaptiques : de quelle nature sont-elles (excitatrices ou inhibitrices, unidirectionnelles ou bidirectionnelles), et sous quel régime est réalisé la libération des neurotransmetteurs ?

Ce schéma général est difficilement applicable et accessible pour la plupart des organismes, pour lesquels les circuits neuronaux impliqués dans la génération d'un comportement particulier sont relativement grands (plusieurs dizaines de millions de neurones). Une manière de procéder est alors de considérer un organisme dont le système nerveux est de petite taille. En ce sens, Brenner (1974) propose l'introduction en laboratoire du nématode *Caenorhabditis elegans* (a.k.a. *C. elegans*), doté d'un système nerveux relativement simple ne comptabilisant que 302 neurones et environ 7 000 connexions synaptiques (White et al., 1986). En comparaison, l'être humain possède environ 100 milliards de neurones, pour une estimation de 10 000 connexions par neurone. Aussi, très récemment, Raji et Potter (2021) révèlent un total de $199\,380 \pm 3\,400$ neurones chez l'organisme modèle *Drosophila melanogaster*, et environ 220 000 chez trois espèces de moustiques différentes. Plus précisément, *C. elegans* est un petit ver (nématode) pouvant se trouver et vivre dans un sol humide ou dans une fine pellicule d'eau, ainsi que dans les végétaux en décomposition où il se nourrit de micro-organismes (Barrière et Félix, 2006). Il a une durée de vie de 3 jours et demi et peut atteindre une taille de 1.3 millimètres avec un diamètre de $80\ \mu\text{m}$ si la quantité de nourriture est suffisante (Li, 2001; White et al., 1986). Il n'existe pas de femelle de cette espèce, et la forme hermaphrodite prédomine largement sur le sexe mâle avec une proportion de 10 000 pour 1. *C. elegans* admet donc un mode de reproduction particulier en étant à majorité hermaphrodite autofécondant. Ce mode de reproduction est extrêmement précieux pour la culture en laboratoire car il est possible d'obtenir une population clonale à partir d'un seul individu homozygote pour un caractère considéré : un nématode peut engendrer en 10 jours une population de 90 000 animaux génétiquement identiques (Couillault et Kurz, 2010).

Brenner percevait l'étude du système nerveux de *C. elegans* comme essentielle pour élucider, de façon générale, ”la manière dont les systèmes nerveux fonctionnent pour produire un comportement” (Brenner, 1974). Quelques années plus tard, John Graham White, qui fut doctorant de Brenner, publiait pour la première fois le connectome complet (ensemble des neurones et des connexions synaptiques se réalisant au sein d'un système nerveux) de la forme hermaphrodite du ver (White et al., 1986), satisfaisant ainsi le critère de 2 de Selverston (1980) défini ci-dessus. Une version actualisée a été récemment publiée par Varshney et al. (2011) et Cook et al. (2019).

Concernant le connectome du sexe mâle, qui comptabilise pour sa part 385 neurones, il fut déterminé pour la première fois par [Cook et al. \(2019\)](#). Si la connaissance du connectome est fondamentale et nécessaire pour élucider les mécanismes neuronaux impliqués dans la génération d'un comportement, il n'en est pour autant pas suffisant ([Kopell et al., 2014](#)). En effet, il ne révèle aucunement ce que font les neurones et les connexions synaptiques en temps réel, ni la nature intrinsèque (excitatrice ou inhibitrice, unidirectionnelle ou bidirectionnelle) ni la force de ces dernières ([Bargmann et Marder, 2013](#)). Autrement dit, le connectome est une structure statique, tandis que l'activité neuronale est un processus dynamique. En ce sens, *C. elegans* possède de grands avantages permettant de visualiser la dynamique neuronale durant la réalisation d'un comportement. La transparence du ver associée à des techniques transgéniques en sont les clés ([Emmons et al., 2021](#)). Parmi ces techniques se trouvent celles exploitant le calcium comme indicateur de l'activité neuronale. Ces indicateurs calciques encodés génétiquement sont des protéines fluorescentes intracellulaires basées sur la "protéine fluorescente verte" (GFP) qui contiennent en leur sein une protéine de liaison au calcium (la calmoduline) ainsi qu'un peptide qui se lie à la calmoduline lorsque le calcium est présent ([Nakai et al., 2001](#)). La dépolarisation des neurones entraîne l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, causant une augmentation du calcium dans la cellule, et donc une augmentation de la fluorescence de la protéine associée à cette augmentation. Cette fluorescence peut alors être directement visualisée grâce à la transparence du ver. L'imagerie calcique est utilisée pour visualiser l'activité et la dynamique neuronale aussi bien dans le cerveau tout entier du ver¹ ([Schrödel et al., 2013](#); [Prevedel et al., 2014](#); [Venkatachalam et al., 2016](#); [Nguyen et al., 2016](#)), que dans un seul neurone d'intérêt en utilisant des outils transgéniques permettant à la protéine fluorescente d'être spécifiquement exprimée dans celui-ci ([Chronis et al., 2007](#); [Arous et al., 2010](#); [Faumont et al., 2011](#); [Zheng et al., 2012](#); [Chung et al., 2013](#); [Kato et al., 2014](#); [Gordus et al., 2015](#)). Nous pouvons, en outre, citer les travaux de modélisation de la dynamique calcique de [Usuyama et al. \(2012\)](#) et [Kuramochi et Doi \(2017\)](#).

Si l'imagerie calcique se révèle être un outil puissant pour approfondir notre compréhension de la dynamique neuronale de *C. elegans*, les enregistrements électrophysiologiques en constituent un autre. En ce sens, de nombreuses mesures en mode voltage et courant imposé de l'activité neuronale de *C. elegans* ont été réalisées ([Goodman et al., 1998](#); [O'Hagan et al., 2005](#); [Faumont et al., 2006](#); [Ramot et al., 2008](#); [Mellem et al., 2008](#); [Lindsay et al., 2011](#); [Geffeney et al., 2011](#); [Liu et al., 2014, 2017, 2018](#); [Dobosiewicz et al., 2019](#)). Une particularité qu'elles révèlent est la prédominance des neurones *non-spikings* sur les neurones *spikings*. Autrement dit, la grande majorité des neurones de *C. elegans* ne décharge pas de potentiels d'actions, mais transmet l'information nerveuse à travers des potentiels gradués. Plus précisément, à ce jour, un seul neurone décharge des potentiels d'actions chez *C. elegans* : le neurone AWA ([Liu et al., 2018](#)). [Liu et al. \(2018\)](#) proposent alors une classification des neurones enregistrés en quatre grandes classes, basée sur les caractéristiques de leurs relations courants-voltages (Figure 1.1.C). Parmi les différentes classes, trois sont composées de neurones *non-spikings* dont RIM, AIY et AFD sont des représentants, et une quatrième constituée du neurone *spiking* AWA. Il convient de noter que les neurones *non-spikings* ne sont pas spécifiques à *C. elegans* : une grande variété de tissus nerveux, aussi bien chez les organismes vertébrés qu'invertébrés, révèle un certain nombre de neurones (sensoriels, inters et moteurs) fonctionnant sans déclencher de *spikes*. Quelques exemples sont les neurones de la rétine ([Field et Chichilnisky, 2007](#)), de nombreux interneurones chez les crustacés et les insectes ([Roberts et Bush, 1981](#)), ou les neurones moteurs du ver *Ascaris* ([Davis et Stretton, 1989b,a](#)). De tels neurones ont été trouvés dans des circuits sensori-moteurs, des réseaux de type "générateurs de rythme centraux" (*Central Pattern Generator* en anglais), et se sont révélés être centraux dans l'intégration neuronale ([Roberts et Bush, 1981](#)) et pour fournir un mécanisme déterminant pour le contrôle du comportement moteur ([Burrows et al., 1988](#); [Laurent et Burrows, 1989b,a](#)). De plus, [Koch et al. \(1989\)](#) montrent que les neurones *non-spikings* possèdent la capacité de supprimer l'apparition de variations irrégulières de l'activité

1. *whole-brain calcium imaging* en anglais

neuronale (appelées "fluctuations") dans de petits réseaux de neurones *spikings*.

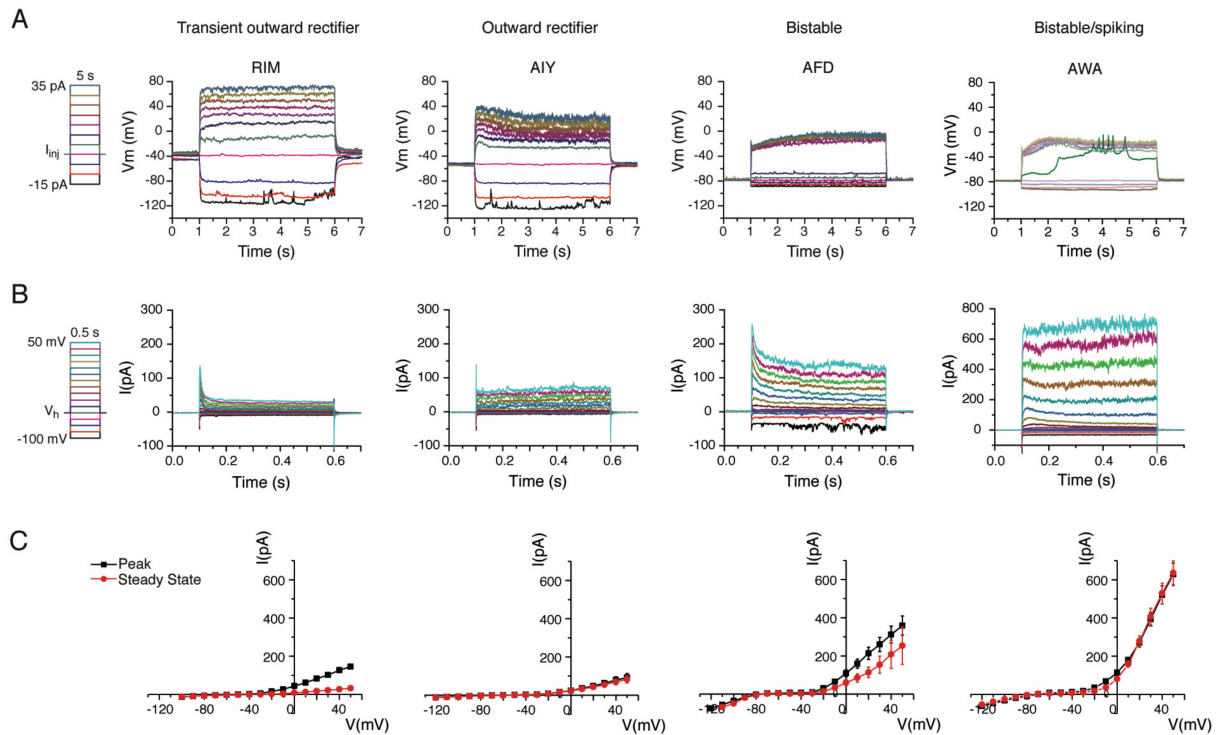


FIGURE 1.1 – Enregistrements *in vivo* de l'activité de quatre neurones représentatifs de la diversité neuronale actuelle du nématode *C. elegans*. (A) Evolution du potentiel membranaire durant 5 secondes pour une série de courants d'injections de -15pA à 35pA par pas de 5pA. (B) Evolution du courant ionique total pour des voltages fixés de -100mV à 50mV par pas de 10mV. (C) Courbes courant-voltage obtenues en moyennant plusieurs enregistrements réalisés en mode voltage imposé (RIM : $n = 3$; AIY : $n = 7$; AFD : $n = 3$, AWA : $n=16$). Le courant *peak* est la valeur maximum que prend le courant durant les 100 premiers millisecondes pour chaque voltage fixé. Le courant d'équilibre est la valeur du courant durant les 50 dernières millisecondes pour chaque pas de voltage. Cette figure a été reproduite de [Liu et al. \(2018\)](#) avec l'accord des auteurs.

À partir de ses 302 neurones à majorité *non-spiking*, au delà des caractéristiques basiques lui permettant d'accomplir ses fonctions essentielles (comme se déplacer, manger, dormir, déféquer, se reproduire), *C. elegans* exhibe une grande variété de comportements et de capacités plus riches et complexes ([Bono et Villu Maricq, 2005](#)) dont nous donnons quelques exemples :

- capacité de chimiotaxie ([Ward, 1973](#)) ;
- capacité du ver à adapter son mode de locomotion en fonction de la qualité de la nourriture présente dans l'environnement ([Shtonda et Avery, 2005](#)) ;
- capacité à éviter les concentrations en CO_2 trop élevées pour sa survie ([Bretscher et al., 2008](#)) ;
- capacité à réguler le taux de pompage de nourriture par le pharynx en fonction de l'absence ou de la présence de nourriture dans son environnement ([Altun et Hall, 2009](#))
- capacité sociale d'agrégation, définie comme la capacité de plusieurs individus de la même espèce à se regrouper, en fonction des conditions environnementales (de nourriture par exemple) dans lesquelles le nématode se trouve ([De Bono et Bargmann, 1998](#); [De Bono, 2003](#)) ;
- capacité à pondre des oeufs seulement quand un manque de nourriture n'est pas à craindre ([Altun et Hall, 2011](#)) ;

— capacité d'apprentissage (Zhang et al., 2005).

Pour finir, nous posons une question qui survient naturellement : étant données la relative simplicité du système nerveux de *C. elegans* et la distance existante sur l'échelle de l'évolution entre celui-ci et les vertébrés plus complexes (dont nous, humains, faisons partie), qu'en est-il de la pertinence des mécanismes neuronaux élucidés sur le ver et de leur transposition à des organismes plus complexes ? C'est à cette question que nous tentons maintenant d'apporter des éléments de réponse afin de justifier la pertinence de l'étude du système nerveux de *C. elegans*. D'un point de vue macroscopique, le système nerveux de *C. elegans* partage des caractéristiques similaires avec celui d'organismes plus complexes. En particulier, il présente une structure "petit monde" (Watts et Strogatz, 1998; Varshney et al., 2011; Jarrell et al., 2012) et modulaire (Pan et al., 2010) à l'instar de certaines régions du cerveau humain (Achard et al., 2006; Meunier et al., 2009). De plus, Towlson et al. (2013) mettent en évidence un phénomène de *rich club* au sein du connectome de *C. elegans*, comme cela a pu aussi être observé chez l'être humain (Van Den Heuvel et Sporns, 2011). D'un point de vue microscopique, une première observation frappante chez *C. elegans* est son utilisation d'un ensemble de neurotransmetteurs similaire à ce que l'on peut trouver chez des vertébrés plus complexes (humain inclus) : acétylcholine (Pereira et al., 2015), glutamate (Serrano-Saiz et al., 2013), GABA (Gendrel et al., 2016) mais aussi, de manière moins fréquente, la sérotonine, la dopamine, l'octopamine et la tyramine (Sulston et al., 1975; Chase et Koelle, 2007). Un deuxième élément saisissant est la richesse de ses canaux ioniques par rapport au petit nombre de neurones de son système nerveux. Le séquençage de son génome révèle un ensemble de gènes codant pour au moins 80 canaux potassiques (Bargmann, 1998; Salkoff et al., 2005), un nombre surprenamment grand. Il en va de même pour les canaux calciques et de fuite qui en présentent une grande diversité. En particulier, une large quantité de canaux ioniques sont partagés par des organismes complexes tel que l'humain. Notons cependant qu'il n'existe pas de canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui est en accord avec l'absence de potentiels d'actions dans les neurones moteurs du nématode *Ascaris lumbricoides* (Davis et Stretton, 1989b,a). Bargmann (1998) note de façon intéressante que la méduse, invertébré plus primitif que les nématodes, possède pour sa part des canaux sodiques voltage-dépendants, suggérant que ces derniers ont été perdus durant l'évolution du nématode. Enfin, d'un point de vue du traitement de l'information sensorielle, des principes généraux sont aussi partagés avec des organismes plus complexes. En particulier, nous pouvons mettre en évidence une comparaison forte entre le traitement de l'information sensorielle du système olfactif de *C. elegans* et du système rétinien des vertébrés (Figure 1.2) (Chalasan et al., 2007). Pour finir, nous pouvons citer une review de Sattelle et Buckingham (2006) montrant les apports conséquents de l'étude des invertébrés dans la compréhension de mécanismes neuronaux majeurs et généraux. À titre d'exemple, nous pouvons parler des crustacés (*Aplysia californica*, *Lymnaea stagnalis* et *Helix aspersa*) auxquels nous devons beaucoup pour la compréhension des mécanismes moléculaires de la plasticité synaptique liés aux processus de mémoire et à l'apprentissage (voir aussi par exemple l'ouvrage de Ansermet et Magistretti (2004) et en particulier le chapitre 4).

Motivation et plan de la thèse

Motivation et idée générale. Le petit nombre de neurone du nématode *C. elegans*, associé à la connaissance complète de son connectome et aux techniques de visualisation de sa dynamique neuronale, en font un modèle de prédilection pour étudier les mécanismes sous-jacents à la génération de ses comportements. En ce sens, la modélisation pourrait jouer un rôle essentiel dans la compréhension de la façon dont le comportement macroscopique observable du nématode émerge à partir de la dynamique de ses processus et constituants microscopiques (neurones, courants ioniques, synapses, etc) (Szigeti et al., 2014). À des fins de modélisation de ses circuits neuronaux, Kim et al. (2019) affirment la nécessité de prendre en compte : (i) la connectivité biologique du ver, et (ii) la singularité et la richesse de la dynamique neuronale de *C. elegans*. Actuellement,

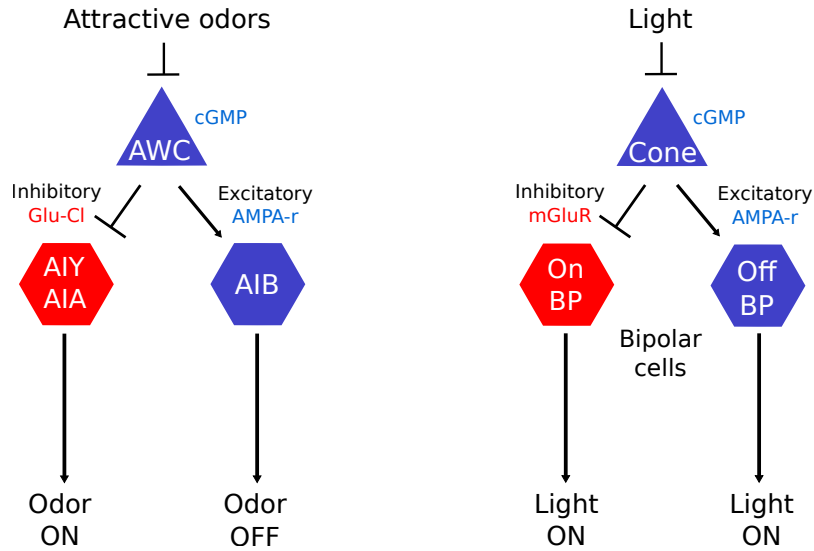


FIGURE 1.2 – Comparaison entre le système olfactif de *C. elegans* (à gauche) et le système rétinien des vertébrés (à droite). Une odeur attractive inhibe le neurone olfactif AWC, libérant alors des neurotransmetteurs glutamate en direction de deux différents types de neurones via deux classes de récepteurs aux effets antagonistes. Ils excitent d’une part les neurones AIB via un récepteur glutamate excitateur (AMPA-r), tandis qu’ils inhibent d’autres classes de neurones (AIA et AIY) via un récepteur glutamate inhibiteur (Glu-Cl). En divisant l’information de cette manière, AWC la transforme en deux voies : une voie signalant l’apparition d’une odeur (“Odeur ON”), tandis que l’autre signale sa disparition (“Odeur OFF”). Ce schéma de traitement de l’information est très similaire à celui qu’utilise le système rétinien des vertébrés pour collecter la lumière. Cette dernière est collectée par les cônes et photorécepteurs, actifs dans le noir et inhibés par la lumière (comme chez AWC qui est inhibé par les odeurs et excité par leurs présences). Les deux classes de neurones libèrent du glutamate pour communiquer avec deux types de neurones bipolaires (à centre ON et à centre OFF). Une connexion se réalise avec les cellules bipolaires à centre OFF via un neurotransmetteur glutamate excitateur, et signale l’absence de lumière. L’autre voie inhibitrice via les cellules bipolaires à centre ON signale la présence de lumière.

la très grande majorité des travaux de modélisation prend en compte le connectome établi par White et al. (1986) ou Varshney et al. (2011) mais, à notre connaissance, aucun ne prend en compte la spécificité neuronale du ver (Wicks et al., 1996; Sakata et Shingai, 2004; Rakowski et al., 2013; Kunert et al., 2014; Portegys, 2015; Kunert et al., 2017; Costalago-Meruelo et al., 2018; Olivares et al., 2019; Kim et al., 2019; Lanza et al., 2021; Maertens et al., 2021). En effet, ces travaux considèrent, d’une part, un unique modèle de neurone pour l’ensemble du réseau (alors que les neurones de *C. elegans* exhibent, au contraire, une grande diversité de comportement) et, d’autre part, un modèle qui ne représente pas de façon adéquate le comportement neuronal observé expérimentalement (en considérant par exemple des modèles *spikings*). Quels sont les obstacles à la construction de tels modèles, et en particulier de modèles à base de conductance ? Ils résident essentiellement dans le manque d’information biophysique des canaux des neurones du ver. Autrement dit, nous n’avons que très peu de connaissances sur la nature et l’existence des canaux ioniques existant dans la membrane cellulaire des neurones. Deux principales raisons l’expliquent. La première est la taille relativement petite des neurones (environ un μm au maximum au niveau du soma pour la plupart) rendant la mesure de leur activité électrique délicate à réaliser. La deuxième, et la plus importante, est la difficulté à disséquer un ver d’un millimètre de long qui, en outre, admet un cuticule éclatant très facilement à la dissection et condamnant toute mesure de l’activité neuronale en cas d’éclatement (Goodman et al., 2012). Ainsi, actuellement, la construction de modèles à base de conductance est un véritable challenge selon Sarma et al.

(2018). Pourquoi est-il si important d'avoir de tels modèles lorsque l'on cherche à comprendre la façon dont le comportement émerge à partir des processus physiologiques sous-jacents du système nerveux ? Laissons [Szigeti et al. \(2014\)](#) y répondre :

“Construire un modèle qui se comporte d’une façon identique à *C. elegans* est nécessaire, mais non suffisant. Traditionnellement, la recherche en intelligence artificielle a tenté de reproduire l’intelligence humaine sans simuler les processus physiologiques du cerveau. De la même façon, nous pouvons tenter de modéliser directement le comportement du ver sans ces éléments biologiques sous-jacents. Cependant, un tel modèle, même s’il reproduit le comportement macroscopique du ver, fournirait une valeur scientifique limitée. Les biologistes seraient incapable de relier les mesures qu’ils font en laboratoire aux variables de la simulation ([Szigeti et al., 2014](#)).”

En ce sens, [Sarma et al. \(2018\)](#) affirment que la construction de modèles de neurones adaptés à la dynamique neuronale du ver est une composante restante clé pour rendre les travaux de modélisation du système nerveux de *C. elegans* adéquate pour la recherche en biologie. En construire constitue un but principal de cette thèse. Plus largement, les neurones de *C. elegans* admettant un comportement *non-spiking*, une volonté plus générale de ce manuscrit est de développer des méthodes et modèles généraux applicables à ce type de neurones, observés dans une grande diversité de tissus nerveux de natures différentes (rétine, crustacés, nématodes, etc). *Mais quels types de modèles neuronaux utiliser ?* Il existe une grande variété de modèles en neurosciences computationnelles : le modèle de [Hodgkin et Huxley \(1952\)](#) duquel les modèles à base de conductances et de [Morris et Lecar \(1981\)](#) sont inspirés, les modèles de [FitzHugh \(1961\)](#), [Hindmarsh et Rose \(1984\)](#) et [Izhikevich \(2003\)](#), ainsi qu’une foultitude de modèles intègre-et-tire dont le modèle de [Brette et Gerstner \(2005\)](#) est un exemple. Le choix de l’un de ces modèles, aux dépens des autres, est motivé par le type de question que l’on souhaite traiter. Un modèle à base de conductance est incontournable si le but poursuivi est d’étudier l’effet d’une perturbation d’un canal ionique (ou d’un quelconque paramètre biologique) sur le comportement du neurone ([Liu et al., 2018](#); [Nicoletti et al., 2019](#)) ou du réseau étudié ([Giovannini et al., 2017](#); [Aussel et al., 2018](#)). En effet, les modèles à base de conductance décrivent finement une réalité biophysique du neurone : chacun de ses paramètres a une signification électrophysiologique établie et leur rôle dans la dynamique neuronale est bien identifié. Néanmoins, ce type de modèles peut présenter plusieurs défauts. D’une part, ils se révèlent très coûteux en temps de simulation, n’offrant la possibilité d’étudier que des réseaux relativement petits ([Izhikevich, 2004](#)). Ainsi, pour l’étude de phénomènes cérébraux survenant à l’échelle du réseau et indépendant des détails et mécanismes microscopiques du neurone, dans lesquels seul le comportement macroscopique de ce dernier importe, des modèles simples sont nécessaires et privilégiés. À titre d’exemple, le modèle intègre-et-tire de [Brette et Gerstner \(2005\)](#) a été utilisé avec succès par [Marín et al. \(2020\)](#) pour reproduire les principales caractéristiques des spikes des cellules granulaires du cortex cérébelleux enregistrés in-vitro, tandis que le modèle de [Izhikevich \(2003\)](#) a été privilégié par [Venkadesh et al. \(2018\)](#) pour capturer la grande diversité observée des dynamiques neuronales dans l’hippocampe. D’autre part, la haute complexité des modèles à base de conductance rend difficile la réalisation d’une étude mathématique théorique rigoureuse de leur dynamique et nous contraint le plus généralement à des preuves numériques ([Ermentrout et Terman, 2010](#)). Par ce travail de thèse, nous nous employons donc à la construction de modèles à base de conductance, ainsi qu’au développement d’un modèle simple unidimensionnel capturant les caractéristiques macroscopiques essentielles des neurones *non-spikings*, et en particulier ceux de *C. elegans*. De plus, nous nous attachons à réaliser une étude mathématique des différents modèles construits à l’aide de la théorie des systèmes dynamiques et des bifurcations dans le but, entre autres, de déduire des comportements neuronaux associés à des stimuli qui n’ont pas été considérés dans la construction des modèles. Décrivons plus en détails le contenu et le cheminement de ce manuscrit.

Plan détaillé. Le chapitre 2 vise à définir les bases de la biologie du neurone nécessaires à la compréhension du travail de modélisation réalisé tout au long du manuscrit. En outre, nous y présentons et décrivons la biologie du système nerveux de *C. elegans* ainsi que ses caractéristiques essentielles.

Le chapitre 3 vise la construction de modèles à base de conductances (MBCs) avec un double objectif : (i) la reproduction des voltages expérimentaux des neurones RIM, AIY et AFD représentatifs de la diversité neuronale *non-spiking* actuelle (Figure 1.1), et (ii) le développement d’une méthodologie *in silico* permettant d’émettre des hypothèses sur l’existence et la nature des canaux ioniques présents dans la membranaire cellulaire de chacun des neurones. Pour atteindre ces objectifs, la méthodologie exploite l’algorithme à évolution différentielle (Storn et Price, 1997) pour estimer l’ensemble des paramètres des modèles testés. Les modèles obtenus reproduisent avec grande précision les données expérimentales de chacun des neurones, tout en étant fortement en accord avec l’état de l’art de la recherche en biologie concernant les canaux composant chacun d’eux. Enfin, une série d’hypothèses sur l’existence et la nature des canaux ioniques dans chacun des neurones est formulée.

Le chapitre 4 présente un ensemble de bases et résultats théoriques de la théorie des systèmes dynamiques et des bifurcations, sur lesquels nous nous appuyons dans l’ensemble des chapitres ultérieurs.

Le chapitre 5 vise à développer une méthode d’optimisation permettant de doter de façon systématique les modèles à base de conductance *non-spikings* d’une capacité de généralisation (*i.e.* la capacité du modèle à prédire des comportements neuronaux associés à des stimuli qui n’ont pas été considérés durant la construction du modèle). En effet, étant donnés la complexité des modèles à base de conductance et le grand nombre de paramètres impliqués, ils peuvent souffrir d’un manque de capacité prédictive. Une façon d’obtenir cette capacité est de capturer la bonne structure de bifurcation du neurone considéré. Nous montrons que le courant d’équilibre total du neurone la détermine pour les neurones *non-spikings*. Ainsi, en addition des potentiels membranaires, nous cherchons à capturer le courant total au travers d’une nouvelle approche multi-objectif que nous proposons. Cette dernière, adaptée à la modélisation des neurones *non-spikings* de manière générale, est alors testée avec succès sur les neurones RIM, AIY et AFD représentatifs des deux formes connues et possibles de comportements expérimentaux *non-spikings* (“linéaire” et bistable).

Le chapitre 6 propose un MBC générique, unifiant ceux de RIM, AIY et AFD déterminés précédemment, composé de quatre courants omniprésents dans les neurones de *C. elegans*. De cette manière, il est postulé que ce modèle génère une large classe de modèles adaptés à l’électrophysiologie d’un grand nombre de neurones de *C. elegans*. Une analyse mathématique du modèle générique est alors réalisée selon deux perspectives, que le comportement soit de type “linéaire” ou bistable. Une série de résultats sur la dynamique des neurones RIM et AIY (“linéaire”) et AFD (bistable) est alors déduite. En particulier, nous montrons que ses trois neurones ne déchargent de potentiels d’actions pour aucune valeur de stimuli biologiquement pertinent.

Le chapitre 7 a pour but la construction d’un modèle phénoménologique (*phenomenological model* en anglais) capable de reproduire les deux grands types de comportements *non-spikings* connus, “linéaire” et bistable. Un tel modèle est testé sur les neurones RIM et AIY (“linéaire”) et AFD (bistable). Ce modèle, indépendant des détails et mécanismes microscopiques du neurone, ne mettant en jeu que quelques paramètres sans dimension, s’attache seulement à caractériser le comportement macroscopique du neurone. Il est construit à partir de l’étude des bifurcations des MBCs *non-spikings* réalisée aux chapitres précédents. Il admet deux caractéristiques essentielles : (i) une grande efficacité computationnelle, similaire aux modèles intègre-et-tire et d’Izhikevich connus pour être les plus performants de ce point de vue, et (ii) une possibilité de réaliser une étude mathématique rigoureuse de sa dynamique étant donnée sa simplicité.

Le chapitre 8 vise à introduire les bases élémentaires sur lesquelles se reposent l’étude de réseaux neuronaux de *C. elegans*. En particulier, nous y décrivons le mode de libération des

neurotransmetteurs, leurs types, la topologie de son système nerveux ainsi qu'un ensemble de ses propriétés. Enfin, l'étude d'un réseau de quelques neurones impliqués de façon fondamentale dans un comportement de chimiotaxie du ver est considéré.

Le chapitre 9 propose une conclusion des travaux menés tout au long de cette thèse ainsi que des perspectives découlant naturellement des résultats et réflexions présentés dans ce manuscrit.

De la biologie du neurone à la modélisation en passant par *C. elegans*

Sommaire

2.1	Généralités sur le système nerveux	26
2.2	Définition et classification d'un neurone	28
2.3	Description du système nerveux du nématode <i>C. elegans</i>	30
2.3.1	Description générale	30
2.3.1.1	Système nerveux du pharynx	31
2.3.1.2	Système nerveux somatique	32
2.3.2	Types de neurones dans <i>C. elegans</i>	34
2.4	Généralités sur le fonctionnement du neurone	36
2.5	Courant ionique	40
2.6	Canaux ioniques à conductance persistante <i>vs.</i> transitoire	41
2.7	Description de l'évolution des portes/variables d'activations et d'in-	
	activations des canaux ioniques	44
2.8	Du caractère composite des courants totaux	47
2.9	Forme générale des modèles à base de conductance	47
2.10	Relation courant-voltage (relation I-V)	49
2.11	Etre spiking ou ne pas être spiking : telle est la question	50
2.12	Tour d'horizon des modèles utilisés sur <i>C. elegans</i>	52

Comme l'entomologiste à la recherche de papillons bariolés, mon attention s'est portée dans les jardins de la matière grise sur des cellules aux formes délicates et élégantes, les mystérieux papillons de l'âme, dont le battement d'ailes nous révélera peut-être un jour les secrets de l'esprit.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934). *Recuerdos de mi vida.*

Ce chapitre a pour objectif de présenter les briques élémentaires sur lesquelles reposent l'ensemble des travaux décrits dans ce manuscrit. Nous y décrivons des faits généraux de biologie du neurone et du système nerveux en faisant le lien, constant, avec la biologie de *C. elegans*. Nous posons, en outre, les bases de modélisation dont nous nous servons dans les chapitres suivants pour modéliser la dynamique de différents neurones de *C. elegans*. Un ensemble d'ouvrage et de cours ont été utilisés dans la rédaction de ce chapitre. Nous pouvons citer les ouvrages de [Roberts et Bush \(1981\)](#), [Tritsch et al. \(1999\)](#), [Kandel et al. \(2000\)](#), [Hille et al. \(2001\)](#), [Dayan et Abbott \(2001\)](#), [Koch \(2004\)](#), [Izhikevich \(2007\)](#), le MOOC délivré par [Hammond et Virard \(2017\)](#), et un ensemble de publications scientifiques citées au fur et à mesure dans le corps du texte.

2.1 Généralités sur le système nerveux

[Laborit \(1976\)](#)¹ définit la fonction du système nerveux comme suit :

”La fonction du système nerveux consiste essentiellement dans la possibilité qu’il donne à un organisme d’*agir*, de réaliser son autonomie motrice par rapport à l’environnement, de telle façon que la *structure de cet organisme* soit conservée. ([Laborit, 1976](#))”

L’expression *structure de l’organisme* ([Laborit, 1976](#)) peut être confondue, dans un langage psychologique, avec celles de *bien-être* et de *plaisir* et, d’un point de vue biologique, avec la notion d’équilibre biologique ou d’homéostasie. Cette dernière correspond à l’ensemble des processus biologiques permettant à un organisme de maintenir ses facteurs clés (température, pH, etc) autour d’une valeur bénéfique à son bon fonctionnement et à sa survie. Le système nerveux reçoit des signaux, les traite, et commande une réponse motrice appropriée qui active les organes (muscles et glandes) permettant la conservation ou la restauration de l’équilibre biologique. Les signaux perçus par l’organisme peuvent être de deux types, selon qu’ils lui soient *internes* ou *externes*. Par exemple, les déséquilibres biologiques résultant d’un manque de nourriture vont stimuler certaines régions de l’hypothalamus et vont constituer les signaux *internes* qui vont pousser l’organisme à se nourrir pour rétablir le déséquilibre. Un signal *externe* peut être la sensation de chaleur perçue par la main au dessus du feu, entraînant le retrait de celle-ci dans le but d’éviter un déplaisir. Nous proposons en Figure 2.1 un schéma fonctionnel du système nerveux résumant l’interaction organisme/environnement.

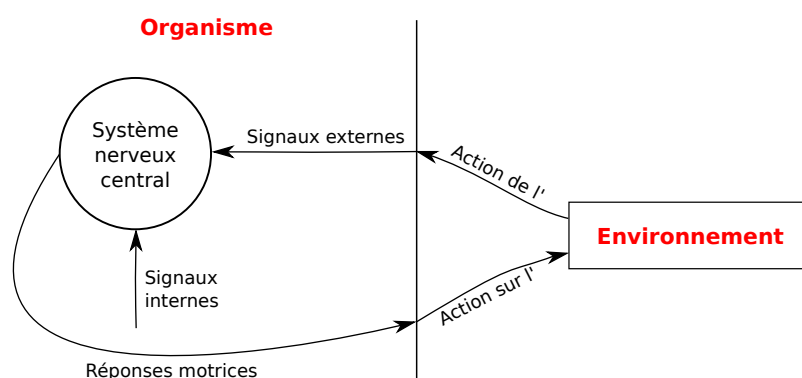


FIGURE 2.1 – Schématisation fonctionnelle du système nerveux (ici de l’humain) résumant l’interaction organisme/environnement. Modifié de [Laborit \(1974\)](#).

1. Henri Laborit (1914-1995), d’abord chirurgien, puis neurobiologiste, s’orienta ensuite vers la recherche fondamentale. On lui doit l’introduction en thérapeutique de la chlorpromazine, premier “tranquillisant”, de l’hibernation artificielle, ainsi que de nombreuses autres molécules à action psychotropes. Ses travaux sur la réaction organique aux agressions ont précisé le mécanisme de certains grands syndromes physiopathologiques et ont apporté des solutions nouvelles à l’anesthésie et à la réanimation. Enfin, il a développé une théorie biologique des comportements à travers, entre autres, ses ouvrages *La nouvelle grille* et *Les comportements. Biologie, physiologie, pharmacologie*.

Le système nerveux peut être schématiquement divisé en trois grandes composantes (Rizzolatti et Sinigaglia, 2008; Liu et al., 2020) : le *système sensoriel* (*sensory system*) qui reçoit et perçoit les informations sensorielles provenant de l'environnement (interne ou externe), le *système de prise de décision* (*decision-making system*) qui intègre, traite et analyse les informations provenant du système sensoriel, et le *système moteur* (*motor control system*) qui élabore les commandes envoyées aux muscles pour permettre à l'organisme d'agir. Ce dernier a été considéré durant des décennies comme dévolu à des fonctions purement exécutives (Rizzolatti et Sinigaglia, 2008), dont le rôle était d'assurer la transmission entre les interneurons et les muscles pour répondre adéquatement aux conditions de l'environnement, sans aucune valeur perceptive et encore moins cognitive. Cette vue, longtemps admise, a été infirmée par de nombreuses données montrant que le système moteur n'était pas qu'une composante passive, et interagissait étroitement avec le système sensoriel et de prise de décision pour influencer et déterminer la réponse motrice finale (Figure 2.2.A). À cet égard, chez *C. elegans*, Liu et al. (2020) mettent en évidence que certains neurones moteurs ont une action inhibitrice rétrograde sur des interneurons qui contrôlent d'autres types de neurones moteurs connus pour jouer un rôle fondamental dans la génération du comportement d'évitement (Figure 2.2.B). Ainsi, ils n'agissent pas seulement en tant qu'exécuteurs mais jouent aussi un rôle primordial dans le processus de prise de décision.

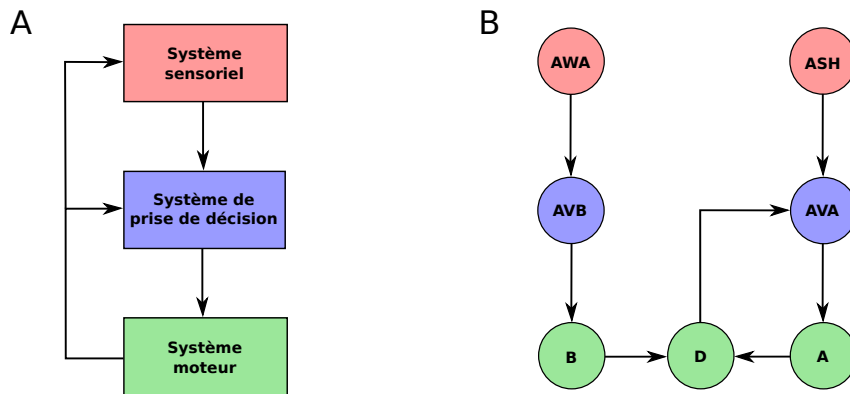


FIGURE 2.2 – Schéma résumant l'interaction entre les trois composantes du système nerveux (système sensoriel, système de prise de décision et système moteur), où le système moteur interagit avec le système de prise de décision et le système sensoriel à travers une action rétrograde. (B) Exemple concret du schéma présenté en (A) sur le cas *C. elegans*, dans lequel les neurones moteurs de la classe D ont une action inhibitrice rétrograde sur les interneurons AVA qui contrôlent les neurones moteurs de la classe A (Liu et al., 2020).

Le système nerveux est composé de deux types cellulaires : les *neurones* et les *cellules gliales*. Les neurones permettent la transmission et le traitement des signaux électriques, tandis que les cellules gliales ont pendant longtemps été considérées comme ayant une fonction purement de support des neurones (on parle de *support cells* en anglais), en jouant un rôle de ciment pour assurer la disposition des neurones au sein du tissu cérébral. Néanmoins, de nombreux travaux récents (voir Agid et Magistretti (2018)) montrent que le rôle des cellules gliales est bien plus important en permettant : (i) d'assurer l'apport d'énergie pour le fonctionnement optimal des neurones, (ii) de participer à la communication entre toutes les cellules nerveuses, (iii) de contrôler la formation des synapses et la création de nouveaux neurones, (iv) de jouer un rôle essentiel dans la production de nos comportements. Sur ce dernier point, Agid et Magistretti (2018) propose la métaphore de Paris afin de questionner l'importance des cellules gliales dans la génération de nos comportements :

”Un observateur lointain qui regarderait Paris pourrait à juste titre se demander en quoi la compréhension de la communication dans les rues de Paris, avec cette dynamique compliquée des trajets automobiles, permet d'expliquer le fonctionnement de

Paris. Peut-on croire que la gestion de cette cité s'explique par le simple fonctionnement des voies de communication ? N'est-ce pas dans les maisons situées de part et d'autre de ces rues que s'élabore la politique de la cité ? Si l'on se permet de transposer cette observation fictive au fonctionnement du cerveau, on peut imaginer que les rues qui assurent les communications, ce sont les neurones. Et que les maisons qui entourent les rues, ce sont les astrocytes. Ne serait-ce pas dans ces cellules gliales que se gèrent les processus qui assurent le fonctionnement mental responsable du comportement des êtres vivants ? Donc, des pensées, et pourquoi pas des pensées de pensées, qui ne sont rien d'autre que la conscience ? Mais, heureusement, nous ne sommes pas sur une autre planète, nous avons les pieds sur terre ! (Agid et Magistretti, 2018)”

Un fait intéressant à propos des cellules gliales est leur augmentation par rapport au nombre de neurone au fur et à mesure que l'on progresse dans l'évolution des espèces (Herculano-Houzel, 2009). Chez la sangsue et *C. elegans*, il y a 6 fois plus de neurones que de cellules gliales (précisément 56 cellules gliales pour 302 neurones chez ce nématode), tandis que chez la mouche, le rat, l'homme, le pourcentage de cellules gliales par rapport aux neurones est de 20, 60 et 120 % (voir Figure 2.3)

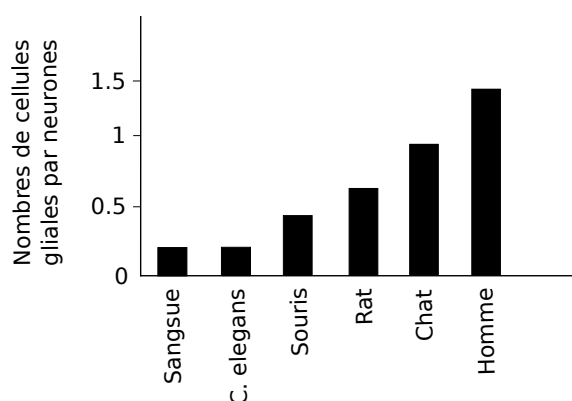


FIGURE 2.3 – Nombre de cellules gliales par neurones. Plus on progresse dans l'évolution des espèces et plus le nombre de cellules gliales augmente par rapport à celui des neurones.

Dans ce manuscrit nous nous concentrons essentiellement sur la modélisation de la dynamique des neurones, en omettant les cellules gliales.

2.2 Définition et classification d'un neurone

Le *neurone* est la cellule fondamentale du système nerveux qui conduit et transmet l'influx nerveux. Son diamètre peut mesurer de 5 à 120 μm tandis que sa taille varie d'une fraction de micron à deux mètres (du cerveau à l'orteil). Chez *C. elegans*, la majorité des neurones ont une taille de 1 μm au maximum (White et al., 1986). Dans cette section, nous décrivons la constitution d'un neurone ainsi que leur classification selon deux perspectives : fonctionnelles et morphologiques.

Description d'un neurone. Un neurone peut être schématiquement représenté par quatre grandes composantes : les *dendrites*, le *corps cellulaire* (aussi appelé *soma*), l'*axone* et les *terminaisons axonales* (voir Figure 2.4). Chacune d'elles présente une grande complexité en elle-même, que nous ne décrivons pas pour nous concentrer sur les principales caractéristiques dont nous avons besoin pour la suite.

Les dendrites sont des prolongements du corps cellulaire par lesquels le neurone reçoit les informations nerveuses des autres neurones (on parle de *structure réceptrice*), au travers d'une

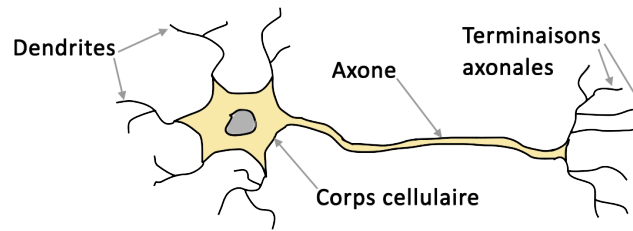


FIGURE 2.4 – Schéma d'un neurone dans lequel quatre composantes principales sont représentées : les dendrites, le corps cellulaire, l'axone et les terminaisons axonales.

surface arborescente sous forme de filaments courts et ramifiés, et les transmet au corps cellulaire. Ce dernier est la partie centrale du neurone dans laquelle se trouve le matériel génétique. Une grande partie de la traduction (production de protéine) s'y passe ainsi que la production énergétique sous forme d'ATP, nécessaire à la (sur)vie de la cellule. Le corps cellulaire transmet l'influx nerveux vers un autre prolongement, unique, qui est l'axone (considéré comme étant la *structure conductrice*). Certains peuvent avoir des ramifications latérales appelées collatérales. L'axone se termine par de petits renflements (terminaisons axonales) constituant le siège où se réalise le passage de l'influx nerveux vers un autre neurone au travers de la jonction synaptique (*structure sécrétrice*).

Classification fonctionnelle des neurones. Il existe trois catégories fonctionnelles de neurones :

1. Neurones *sensitifs* ou *sensoriels*. Les informations sensorielles, qui viennent de notre environnement extérieur mais aussi intérieur, sont détectées par des récepteurs sensoriels situés à la périphérie (peau ou oeil par exemple) et sont alors acheminées par les *neurones sensitifs* jusqu'au *système nerveux central* dans le cas d'un être humain, ou jusqu'à l'*anneau nerveux* dans le cas de *C. elegans* (voir Section 2.3.1.2) ;
2. Neurones *moteurs* ou *motoneurones*. Les motoneurones permettent la transmission des informations traitées par le *système nerveux central* dans le cas de l'être humain, ou par l'*anneau nerveux* dans le cas de *C. elegans*, vers les organes effecteurs (muscles et glandes). Ces informations provoquent la contraction des muscles et l'activité de sécrétion des glandes ;
3. Neurones *d'associations* ou *interneurones* : ils sont situés entre les neurones *sensoriels* et les neurones *moteurs* dans les voies neuronales. Dans le corps humain, ils représentent plus de 99% des neurones de l'organisme.

Classification morphologique des neurones. On peut classer les neurones en trois catégories en fonction du nombre de prolongements émergeant du corps cellulaire (Figure 2.5) :

1. Neurones *multipolaires* : neurones possédant un seul (généralement long) axone et de nombreuses dendrites, permettant l'intégration d'un grand nombre d'informations provenant d'autres neurones ;
2. Neurones *bipolaires* : neurones comportant deux extensions qui émergent du soma : une *dendrite* et un *axone* ;
3. Neurones *unipolaires* : neurones présentant un seul prolongement émergeant du soma et qui se divise en forme de T.

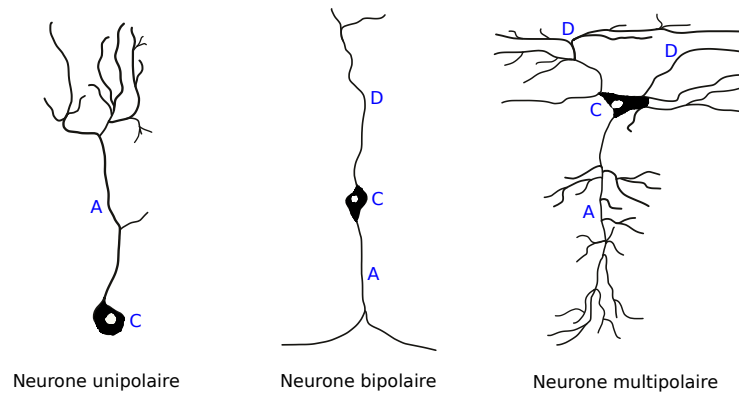


FIGURE 2.5 – Différents types *morphologiques* de neurones. A désigne l'*axone* ; C désigne le *corps cellulaire* ; D désigne la *dendrite*.

2.3 Description du système nerveux du nématode *C. elegans*

Les documents utilisés pour cette section sont [Altun et Hall \(2010\)](#) et [Altun et Hall \(2011\)](#), qui constituent des ressources extrêmement riches centralisant les connaissances sur la biologie générale du système nerveux du nématode *C. elegans*. Dans le cas où d'autres sources sont utilisées, elles sont explicitement mentionnées à l'endroit approprié du texte.

2.3.1 Description générale

À l'âge adulte, *C. elegans* présente deux formes sexuées possibles : mâle ou hermaphrodite. Cette dernière permet au ver de s'auto-fertiliser et est prédominante dans la nature, un mâle n'étant produit qu'à une fréquence de un pour mille. Le système nerveux du nématode hermaphrodite est précisément composé de 302 neurones et 56 cellules gliales pour un ensemble de 959 cellules. Celui d'un mâle adulte est légèrement plus grand, comptabilisant 385 neurones et 92 cellules gliales, pour un total de 1033 cellules. Compte tenu de ce petit nombre de neurones, chacun d'eux s'est vu arbitrairement assigné un nom de deux ou trois lettres majuscules. De plus, si deux neurones sont radialement symétriques, ils portent le même nom suivi par les lettres L (*left*), R (*right*), D (*dorsal*), ou V (*ventral*). Une particularité fondamentale de la structure de leur système nerveux est qu'elle est essentiellement *invariante* d'un individu à l'autre : les mêmes neurones se situent aux mêmes endroits avec les mêmes connexions synaptiques. Enfin, la grande majorité des neurones présente une morphologie unipolaire ou bipolaire (voir Figure 2.5).

Dans cette thèse nous nous focalisons sur la forme hermaphrodite, qui est la forme la plus étudiée et la plus répandue. Nous pouvons distinguer deux parties de son système nerveux, quasiment indépendantes et distinctes :

- le petit système nerveux du *pharynx*, ayant pour fonction le pompage de la nourriture (principalement des bactéries), composé de 20 neurones ;
- le grand système nerveux *somatique*, assurant l'ensemble des fonctions essentielles et non essentielles restantes de l'organisme, composé de 282 neurones.

Une seule connexion existe entre les deux systèmes nerveux, réalisée à travers le neurone extra-pharyngien RIP et le neurone pharyngien II. L'ensemble des connexions synaptiques (chimiques, électriques et neuro-musculaires) du système nerveux somatique ont été précisément représentées par [White et al. \(1986\)](#), puis affinées par [Varshney et al. \(2011\)](#) et [Cook et al. \(2019\)](#). Le connectome (ensemble des connexions synaptiques s'établissant entre un ensemble de neurones) du système nerveux pharyngien a été déterminé pour la première fois par [Albertson et Thompson \(1976\)](#), récemment actualisé par [Cook et al. \(2020\)](#). Ces derniers mettent en évidence la différence suivante entre les deux systèmes nerveux :

2.3. Description du système nerveux du nématode *C. elegans*

“Comparé au système nerveux somatique, les neurones pharyngiens s’associent physiquement avec une fraction plus large de leurs voisins, et créent des synapses avec une plus grande proportion de leur voisins.” (Cook et al., 2020)

Pour une discussion succincte des différentes méthodes et techniques entreprises dans la détermination de chacune des versions de ces connectomes, ainsi que des différences existantes entre le connectome des deux sexes, nous renvoyons à Portman (2019). À présent, nous décrivons le pharynx et son système nerveux, suivi par la description du système nerveux somatique.

2.3.1.1 Système nerveux du pharynx

Le pharynx a pour rôle de transporter la nourriture (essentiellement des bactéries) de la cavité buccale jusqu’à l’intestin, en fonctionnant comme une pompe. Il mesure environ $100\ \mu\text{m}$ de long et a un diamètre d’environ $20\ \mu\text{m}$ au maximum. C’est un organe isolé du reste de l’animal par une membrane et qui contient ses propres cellules : 9 cellules épithéliales, 20 cellules musculaires, 9 cellules marginales, 4 glandes et 20 neurones. L’activité du pharynx est régulée par son propre système nerveux qui intègre, d’une part, les signaux internes renseignant le niveau de faim de l’animal et, d’autre part, les signaux externes tels que l’absence ou la présence de nourriture dans l’environnement. En l’absence de nourriture, le pharynx va approximativement pomper une fois par seconde, tandis qu’en sa présence il va pomper quatre fois par seconde (Altun et Hall, 2009).

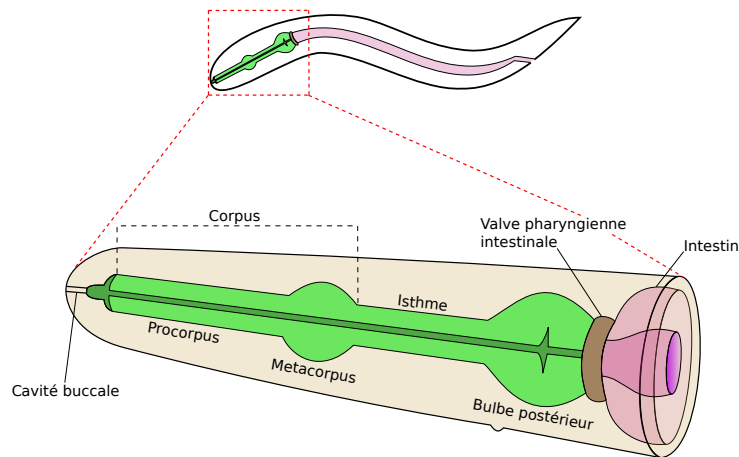


FIGURE 2.6 – Anatomie du pharynx (en vert) du nématode *C. elegans*. Reproduit et modifié de www.wormatlas.org.

Anatomie du pharynx. Le pharynx peut être décomposé en plusieurs parties (voir Figure 2.6) :

- le *corpus*, décomposé en *procorpus* et *metacorus*. Ce dernier est aussi appelé *bulbe antérieur* ou *premier bulbe*. Le procorpus est connecté à la cavité buccale par laquelle les bactéries sont pompées et absorbées ;
- le *bulbe postérieur*, aussi appelé *bulbe terminal* ou *second bulbe*, est connecté à l’intestin par la *valve intestinale pharyngienne* ;
- l’*isthme* constitue une zone rétrécie du pharynx entre le bulbe antérieur et le bulbe postérieur, autour de laquelle se forme l’*anneau nerveux* (voir Section 2.3.1.2).

Neurones du pharynx. Le pharynx contient 20 neurones : M1, M2L/R, M3L/R, M4, M5, I1L/R, I2L/R, I3, I4, I5, I6, MI, NSML/R, MCL/R. La plupart d’entre eux, sinon tous, assure aussi bien des fonctions sensorielles que motrices (Cook et al., 2020), et leurs corps cellulaires sont uniquement localisés dans le bulbe antérieur ou postérieur (Figure 2.7).

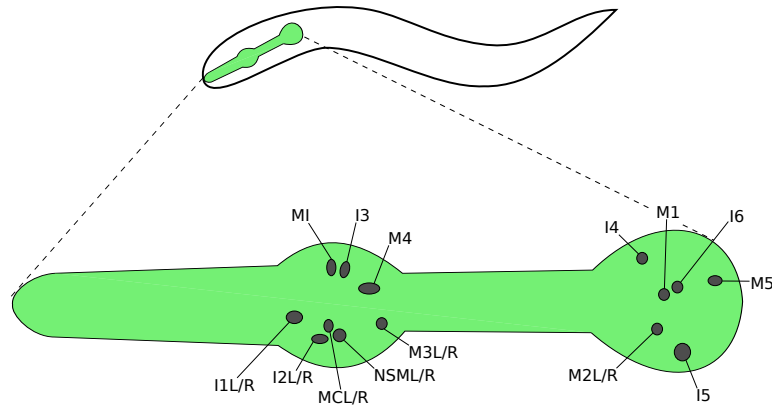


FIGURE 2.7 – Localisation de l’ensemble des neurones du pharynx du ver *C. elegans*, distribués dans le bulbe antérieur et postérieur. Reproduit et modifié de www.wormatlas.org.

Un tel groupe de neurones, isolés et indépendants du reste du cerveau, est comparable au système nerveux stomatogastrique des homards et des crabes, ayant pour fonction le contrôle des mouvements du ventre. Au delà de son caractère isolé, ce système nerveux a été abondamment étudié en raison du petit nombre de neurones le composant et la possibilité d’en établir un diagramme de connexion. Il a servi de modèle de prédilection pour étudier les mécanismes sous-jacents à la génération de nombreux comportements, montrés pour être généralisables à d’autres vertébrés et invertébrés (Marder et Bucher, 2007). En ce sens, le système nerveux pharyngien pourrait aussi servir de modèle d’étude de premier choix, comme souligné par Cook et al. (2019). Néanmoins, son analyse se heurte à l’impossibilité actuelle de réaliser des mesures de l’activité des neurones pharyngiens, en raison de la difficulté à y accéder.

2.3.1.2 Système nerveux somatique

Dans cette partie, nous décrivons les caractéristiques principales du système nerveux somatique. Nous renvoyons aussi à Altun et Hall (2011) qui rassemble et centralise un ensemble important de connaissances et travaux sur le système nerveux somatique de *C. elegans*.

Ganglions et anneaux nerveux Le système nerveux somatique contient 282 neurones. La majorité a son corps cellulaire situé dans la tête de l’animal autour du pharynx. Une grande et dense région d’interconnexion synaptique, appelée *anneau nerveux* (*nerve ring* en anglais) en raison de sa forme, se positionne autour de l’isthme du pharynx (entre les bulbes antérieur et postérieur) (Figure 2.8). Les corps cellulaires situés dans la tête sont structurés en groupe appelé ganglions, séparés les uns des autres par une lame basale. Cinq sont postérieurs à l’anneau nerveux : le ganglion *dorsal*, *ventral*, *réto-vésiculaire*, et deux *latéraux*. Un dernier regroupe toutes les cellules antérieures à l’anneau nerveux, appelé ganglion *antérieur* (Figure 2.8). La région de la queue présente aussi des ganglions, au nombre de quatre : deux ganglions *lombaires* situés postérieurement au rectum, un ganglion *pré-anal* situé antérieurement, et un ganglion *dorso-rectal* (Figure 2.8). Aucune corrélation fonctionnelle entre neurones d’un même ganglion existe. Enfin, de nombreux neurones se situent dans la région du corps (entre la tête et la queue), et en particulier au niveau ventral, pour la plupart des neurones moteurs contrôlant les mouvements de locomotion du ver (Figure 2.10).

Cordes nerveuses. Les neurones des différents ganglions de *C. elegans* ont leurs prolongements qui s’étendent principalement en faisceaux nerveux longitudinaux dans diverses régions du neuropile synaptique (dont l’anneau nerveux est le principal) où ils forment des synapses chimiques et électriques. L’anneau nerveux reçoit et envoie les informations au reste du corps

2.3. Description du système nerveux du nématode *C. elegans*

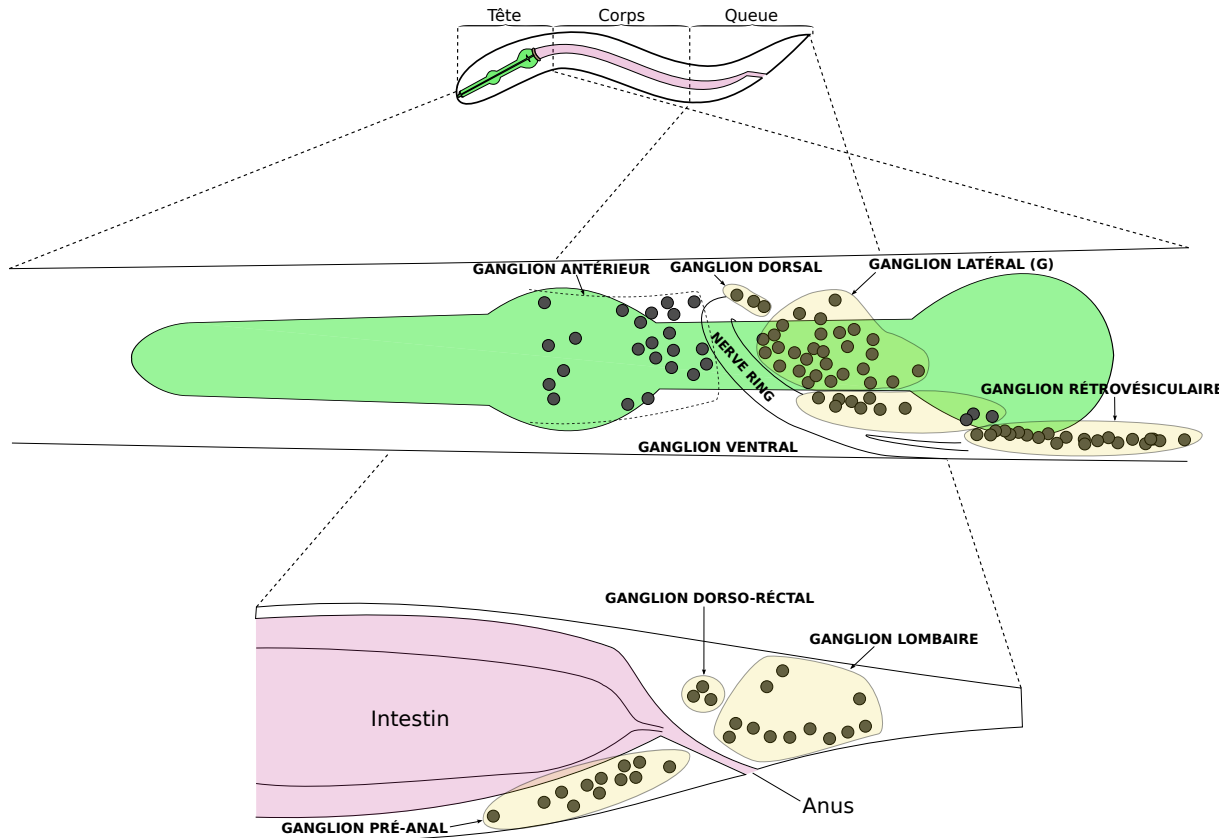


FIGURE 2.8 – Ganglions de la tête et de la queue de *C. elegans*. Inspiré de www.wormatlas.org.

via des *cordes nerveuses* qui se prolongent dans toute la longueur du corps, jusqu'à la queue de l'animal. Il existe plusieurs cordes nerveuses : une dorsale, une ventrale et de nombreuses latérales symétriques (Figure 2.9). Les corps cellulaires se trouvent majoritairement au sein de la corde nerveuse ventrale.

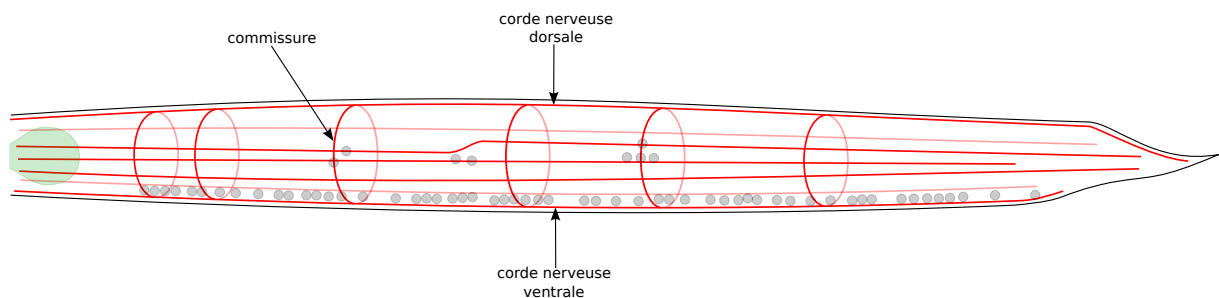


FIGURE 2.9 – Cordes nerveuses et commissures de *C. elegans* (en rouge), avec quelques corps cellulaires de neurones (pour une description plus précise de ces derniers, voir la section suivante). Reproduit et modifié de www.wormatlas.org.

Commissures. Les cordes nerveuses chez *C. elegans* sont reliées et interconnectées entre elles par des commissures (Figure 2.9). En anatomie, d'une façon générale, une commissure est un moyen d'union entre deux parties. On en trouve dans chacune des parties du corps. Elles représentent des voies nerveuses permettant de faire passer l'information, l'influx nerveux, d'une corde nerveuse à une autre (par exemple passage de l'influx nerveux de la corde nerveuse ventrale à la corde nerveuse dorsale), ou entre deux ganglions bilatéraux. L'anneau nerveux, constituant la plus grande et complexe région du neuropile de l'animal, est une région commissurale entourant

l'isthme du pharynx, avec plus de 200 fibres impliquées, la plupart ne faisant qu'un demi-cercle autour de l'anneau.

Cellules gliales. Un adulte hermaphrodite possède exactement 56 cellules gliales. Nous renvoyons à [Altun et Hall \(2010\)](#) pour un ensemble de données et connaissances les concernant, ainsi qu'à [Singhvi et Shaham \(2019\)](#) pour une récente review concernant l'interaction entre les neurones et les cellules gliales.

2.3.2 Types de neurones dans *C. elegans*

Pour identifier le rôle et la fonction d'un neurone particulier dans le comportement d'un animal, plusieurs techniques sont couramment utilisées en neurosciences, et en particulier sur *C. elegans*. La première vise une perte de fonction en réalisant une ablation du neurone considéré à l'aide d'un laser, le rendant ainsi inapte. La fonction du neurone dans le comportement de l'animal se déduit alors en observant son comportement. Par exemple, si après suppression d'un neurone l'animal ne réagit plus à une odeur particulière, cela indiquera que ce neurone est impliqué dans le processus olfactif de cet organisme. Cette approche a généré une grande partie de la connaissance du fonctionnement du système nerveux de *C. elegans* (voir la review de [Fang-Yen et al. \(2012\)](#)). La deuxième technique, appelée *optogénétique*, se situe à l'opposé de la précédente dans le sens où elle vise, au contraire, un gain de fonction. Elle consiste en l'introduction dans le génome de l'animal d'un gène codant pour un canal ionique activé par la lumière. Grâce à de puissants outils transgéniques adaptés à *C. elegans*, ce gène est seulement exprimé dans un seul neurone d'intérêt, offrant de cette manière un moyen de l'activer en soumettant l'animal à la lumière. Par exemple, si à la suite de l'activation de ce neurone l'animal réalise une pirouette, mouvement d'évitement et de fuite caractéristique chez *C. elegans*, on en conclut alors qu'il intervient dans le système locomoteur permettant ce mouvement de retrait particulier. Nous renvoyons à la review de [Fang-Yen et al. \(2015\)](#) qui montre comment les outils optogénétiques ont contribué à la compréhension du fonctionnement des circuits neuronaux de *C. elegans*. Une troisième technique utilisée est l'imagerie calcique dont nous avons parlé dans l'introduction de ce manuscrit et à laquelle nous renvoyons. Ces différentes techniques, associées à la connaissance complète du connectome du nématode, ont été abondamment utilisées pour déterminer la fonction et le type d'une grande proportion de neurones de l'animal, que nous présentons ici succinctement :

1. Les *neurones moteurs* représentent un total de 113 neurones sur les 302. Ils contrôlent par exemple les mouvements permettant la mobilité (mouvements avant, arrière et renversement) ainsi que le péristaltisme (ensemble des contractions musculaires permettant la progression d'un contenu à l'intérieur d'un organe creux) et le système reproductif. Ils se situent principalement sur la partie intermédiaire du corps, et en particulier sur la partie ventrale.

Exemple de neurones moteurs : 75 neurones moteurs parmi les 113 innervent des muscles du corps postérieurs à la tête et appartiennent à huit classes distinctes (AS, DA, DB, DD, VA, VB, VC, and VD), chacune composée d'un ensemble de neurones (Figure 2.10). En particulier, les classes VA, VB, VC, et VD innervent les muscles ventraux, tandis que les classes DA, DB, DD, and AS innervent les muscles dorsaux en propageant le signal vers la partie dorsale *via* les commissures.

2. Les *neurones sensoriels* permettent à *C. elegans* d'explorer l'environnement dans lequel il se situe et de se mouvoir adéquatement à travers celui-ci. Il existe de nombreux types différents de neurones sensoriels, chacun ayant une spécificité dans la perception d'un signal particulier (température, pH, substances toxiques, stimuli mécanique, niveau d'oxygène et de lumière, etc). Présentons-les succinctement :

- les **mécanorécepteurs** sont des neurones sensibles aux déformations mécaniques de l'environnement. Il en existe de nombreux, chacun étant spécialisé dans la perception

2.3. Description du système nerveux du nématode *C. elegans*

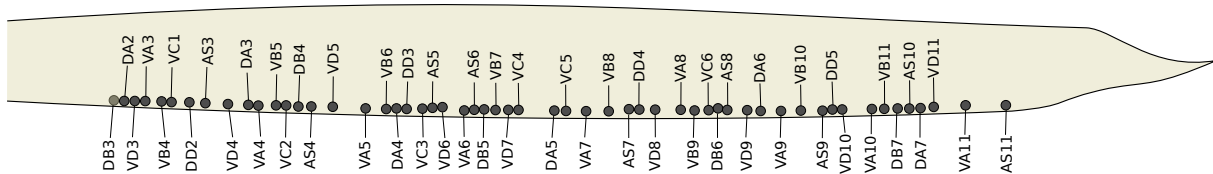


FIGURE 2.10 – Neurones moteurs de la corde ventrale impliqués dans les comportements de locomotion. Inspiré de www.wormatlas.org.

et la réponse à un stimulus particulier, en fonction de la force mécanique exercée sur *C. elegans*. Le comportement résultant est généralement une réponse d'évitement ou de retrait. On distingue : (i) les récepteurs aux contacts légers et durs sur le corps, et (ii) les récepteurs aux contacts légers et durs sur le nez et la tête.

Récepteurs aux contacts légers et durs sur le corps. On distingue la réponse à un *léger* contact physique corporel (*gentle body touch* en anglais), avec un cil en laboratoire par exemple, de la réponse à un coup *dur* (*harsh body touch* en anglais), avec un fil de fer par exemple. Le premier entraîne un mouvement avant (ou son accélération) si le stimulus est exercé sur la moitié postérieure du corps, et un mouvement arrière s'il est appliqué sur la partie antérieure. La détection et la réponse à un coup plus dur sur le corps sont réalisées et commandées par des neurones différents que pour un coup léger mais entraîne, aussi, un mouvement de retrait et d'évitement. On compte six neurones impliqués dans la réponse à un coup léger : ALML/R et AVM pour un léger coup exercé sur l'*avant* du corps et PLML/R s'il est appliqué sur l'*arrière* du corps. PVM ne peut pas déclencher de réponse à la suite d'un coup mais "est inclus parmi eux car il partage avec eux de nombreuses caractéristiques structurales" (Li, 2001).

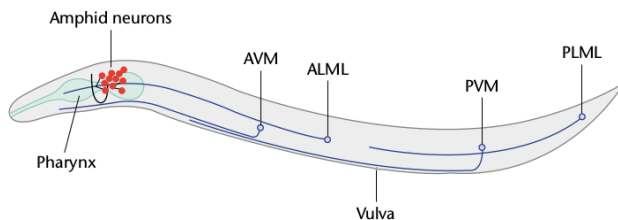


FIGURE 2.11 – Récepteurs aux contacts légers sur le corps et neurones amphidiens (*chimiorécepteurs*) sur le côté gauche de *C. elegans*. Tiré de Li (2001).

Récepteurs aux contacts légers et durs sur le nez et la tête. Nous observons un comportement similaire aux comportements induits par des contacts légers et durs sur le corps, à savoir un mouvement de retrait ou de renversement lorsque le nez et la tête de *C. elegans* sont touchés.

- les **chimiorécepteurs** et **récepteurs olfactifs** permettent à *C. elegans* de percevoir un grand éventail de signaux chimiques liés au goût et à l'odeur (Bargmann et Mori, 1997). Il en possède 32 en tout, se situant tous dans la tête.
- les **thermorécepteurs** offrent la possibilité à l'animal de détecter les différentes variations de température dans son environnement et, ainsi, de se déplacer vers celle qui lui est la plus adaptée et la plus favorable, et de fuir celle qui compromet son fonctionnement biologique. En effet, il existe pour lui un intervalle de température optimal compris entre 12°C et 27°C (Hedgecock et Russell, 1975). Une exposition prolongée à une température de 30°C entraîne, par exemple, l'arrêt de la ponte des oeufs (Lithgow et al., 1995), qui reprendra lorsque la température sera plus basse (Aprison et Ruvinsky, 2014). Aussi, lorsque *C. elegans* rencontre une source de chaleur trop haute ou

trop basse il effectue un mouvement de retrait pour s'éloigner de celle-ci (Liu et al., 2012). Différents thermorécepteurs ont été mis en évidence : AWC (Kuhara et al., 2008), ASI (Beverly et al., 2011), FLP (Saro et al., 2020) et AFD qui a été montré pour être le principal et le seul requis pour le comportement de thermotaxie (Mori et Ohshima, 1995). Ce dernier constitue l'un des neurones les plus étudiés de *C. elegans*, aussi bien à travers l'imagerie calcique (Kimura et al., 2004; Clark et al., 2006; Biron et al., 2006; Clark et al., 2007; Wasserman et al., 2011; Luo et al., 2014) qu'à travers des mesures électrophysiologiques de son activité (Ramot et al., 2008; Wang et al., 2013; Liu et al., 2018)

- les **récepteurs en oxygène** permettent à *C. elegans* de détecter le taux d'oxygène ambiant dans son environnement, ainsi que ses variations, et de se diriger ainsi vers une zone lui permettant d'assurer le bon fonctionnement de ses fonctions métaboliques (étude). Si un taux d'oxygène ambiant compris entre 2% et 21% lui permet de les assurer (Van Voorhies et Ward, 2000), il favorise néanmoins les zones avec un taux d'oxygène intermédiaire entre 5% et 12% (Gray et al., 2004). Ainsi, *C. elegans* évite les zones trop peu ou trop fortement oxygénées (on parle d'*aérotaxie*).
- les **récepteurs en dioxyde de carbone** lui permettent de fuir, en quelques secondes, les zones avec un taux de CO_2 trop grand (supérieur à 0.5%) (Bretscher et al., 2008; Hallem et Sternberg, 2008) qui entraîneraient l'arrêt de multiples mécanismes biologiques (organisation musculaire, réduction de la fertilité, ralentissement du développement, etc) (Sharabi et al., 2009).
- les **luminorécepteurs** induisent un mouvement de retrait du nématode quand celui-ci est exposé à une source lumineuse (on parle de *photophobie*). Un groupe de 7 neurones impliqués dans le comportement de phototaxie a été mis en évidence (Ward et al., 2008).
- les **récepteurs à la texture** qui sont des récepteurs permettant à *C. elegans* de distinguer les textures et matières sur lesquelles il se trouve, lui donnant ainsi la possibilité, par exemple, de détecter plus facilement la nourriture dans son environnement.

3. les *interneurones* reçoivent et envoient l'information à travers leurs contacts synaptiques. Ils se localisent principalement dans l'anneau nerveux.

4. les *neurones polymodaux* sont capables d'assurer plusieurs des précédentes fonctions.

Enfin, il convient de noter que la fonction d'une fraction de neurones de *C. elegans* reste à mettre en évidence. D'après Chklovskii et Bargmann (2012), nous connaissons la fonction d'environ 60% seulement des 302 neurones.

2.4 Généralités sur le fonctionnement du neurone

La dynamique d'un neurone repose sur l'existence et le mouvements d'ions, particules chargées électriquement, à travers la membrane plasmique. Cette section a pour but de présenter un ensemble de faits et d'observations de leurs propriétés à partir desquelles est décrit le fonctionnement biologique général du neurone.

Différence de charges entre la face interne et externe de la membrane. Au repos, la membrane plasmique, délimitant le milieu intérieur et extérieur de la cellule, est chargée asymétriquement : la face interne est chargée négativement tandis que la face externe positivement. Cette différence de charges implique une différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Cette différence est définie comme le *potentiel membranaire*, noté V , qui prend donc la forme :

$$\boxed{V = V_i - V_e} \quad (2.1)$$

2.4. Généralités sur le fonctionnement du neurone

où V_i est le potentiel intracellulaire et V_e le potentiel extracellulaire. Autrement dit, le potentiel membranaire V mesure la différence de charge entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule (Figure 2.12).

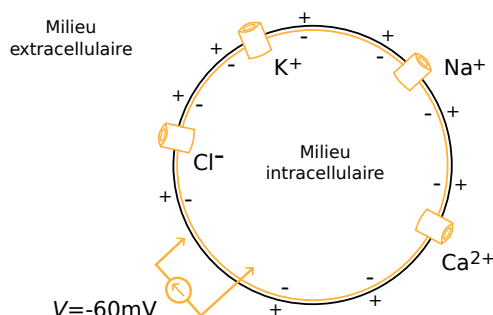


FIGURE 2.12 – Mesure du potentiel membranaire $V = V_i - V_e$, définie comme la différence de potentiel entre la face interne et externe de la membrane.

Inégale répartition des ions. Les ions, particules chargées électriquement, se répartissent *inégalement* de part et d'autre de la membrane plasmique. Parmi eux se trouvent les ions calciques Ca^{2+} , sodiques Na^+ et chlorures Cl^- qui se trouvent majoritairement à l'extérieur de la cellule, ainsi que les ions potassiques K^+ qui se trouvent majoritairement à l'intérieur de la cellule, comme illustré en Figure 2.13.

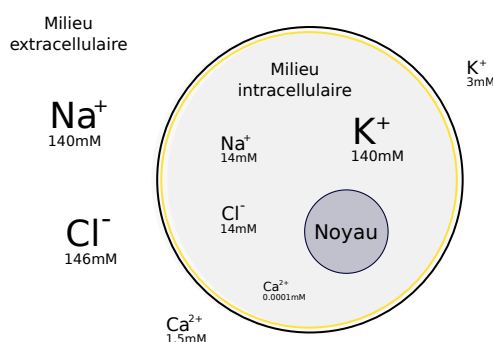


FIGURE 2.13 – Concentration molaire des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire d'un neurone.

Électroneutralité. Malgré la répartition inégale des ions de part et d'autre de la membrane, on observe l'*électroneutralité* dans chacun des compartiments, intra et extracellulaire, signifiant qu'en leur sein se trouve la même concentration molaire d'ions chargés positivement et négativement. On peut voir, en Figure 2.13, que le milieu extracellulaire contient 146 mM (millimolaire) d'ions chargés positivement, et autant d'ions chargés négativement. Pour le milieu intracellulaire, on remarque qu'on a 154 mM d'ions chargés positivement et seulement 14 mM d'ions chargés négativement. Cela s'explique par le fait que l'intérieur contient des anions et protéines chargés négativement, des acides nucléiques, ou encore des ions HCO_3^- , ce qui entraîne aussi, finalement, une électroneutralité à l'intérieur des neurones.

Canaux ioniques. Les ions se déplacent à travers la membrane plasmique *via* des *canaux ioniques* qui sont des protéines transmembranaires formant un pore aqueux par lequel les ions peuvent passer (Figure 2.14). Certains canaux peuvent être spécifiques à certains ions, c'est-à-dire qu'ils sont perméables à un seul type d'ion, tandis que d'autres ne le sont pas et en laissent passer plusieurs types. Il existe plusieurs grandes classes de canaux ioniques parmi lesquels on

trouve : (i) les canaux ioniques *voltage-dépendants* s'ouvrant et se fermant par modification du potentiel membranaire, et (ii) les canaux ioniques *chimio-dépendants* qui s'ouvrent par l'action d'un neurotransmetteur se fixant sur un récepteur spécifique. Nous y revenons en Section 2.6 pour les canaux voltage-dépendants et en Section 8.3 pour les canaux chimio-dépendants.

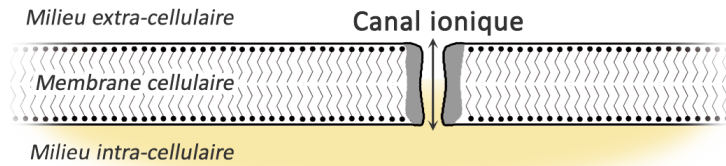


FIGURE 2.14 – Canal ionique dans une membrane cellulaire d'un neurone.

Différence de concentration ioniques maintenues constantes – Transport actif/passif.

Les différences de concentration ioniques, pour un ion donné, entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane, sont maintenues constantes. En effet, les ions, dans un premier temps, traversent la membrane passivement sous l'effet d'une stimulation, c'est-à-dire sans utilisation d'une source d'énergie (sous forme d'ATP), à travers les canaux ioniques. On observe ensuite que les ions sont rejetés activement vers le milieu d'où ils viennent, à travers l'utilisation de *pompes* spécifiques essentielles à la conservation des différences de concentrations ioniques entre l'intérieur et l'extérieur du neurone (Figure 2.15). Ces pompes nécessitent de l'énergie sous forme d'ATP, d'où le nom de transport actif. Il existe des pompes spécifiques à chacun des ions (calcium, chlorure, potassium, sodium). De cette façon, il existe toujours, en sens inverse du passage passif, un transport actif qui, lui, nécessite de l'énergie. Ainsi, les concentrations ioniques entre l'intérieur et l'extérieur du neurone sont maintenues constantes.

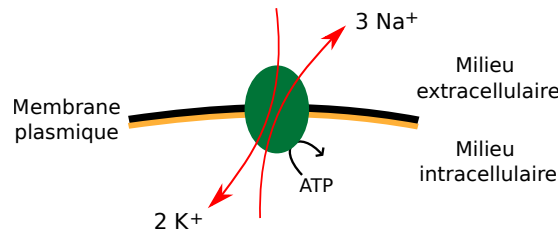


FIGURE 2.15 – Exemple de pompe ionique. Ici est représentée la pompe sodium-potassium, qui échange trois ions sodium contre deux ions potassium, avec utilisation d'un ATP.

Forces qui permettent le transport passif à travers la membrane. Même si le transport, dit passif, à travers les canaux ioniques ne nécessite pas d'énergie, il faut des forces pour faire bouger les ions. Parmi celles-ci se trouvent le *gradient de concentration* et le *gradient électrique* :

- La concentration, pour un ion donné, est différente de part et d'autre de la membrane. Ceci crée un *gradient de concentration*. Les ions se dirigent, suivant ce gradient, du milieu où ils sont le plus concentrés vers le milieu où ils le sont le moins (Figure 2.16(a)). Ainsi, par exemple, les ions sodium, chlorure, et calcium ont tendance à entrer, tandis que les ions potassium ont tendance à sortir.
- La membrane plasmique est une membrane chargée, où l'intérieur est chargé plus négativement que l'extérieur. Comme les ions sont des molécules chargées, ils vont être attirés par des charges opposées (Figure 2.16(b)). Ainsi, par *gradient électrique* les ions potassium, sodium et calcium sont attirés par les charges négatives qui sont plus abondantes dans la face interne de la membrane. Au contraire, les ions chlorures, attirés par les charges positives situées à l'extérieur, ont tendance à sortir.

2.4. Généralités sur le fonctionnement du neurone

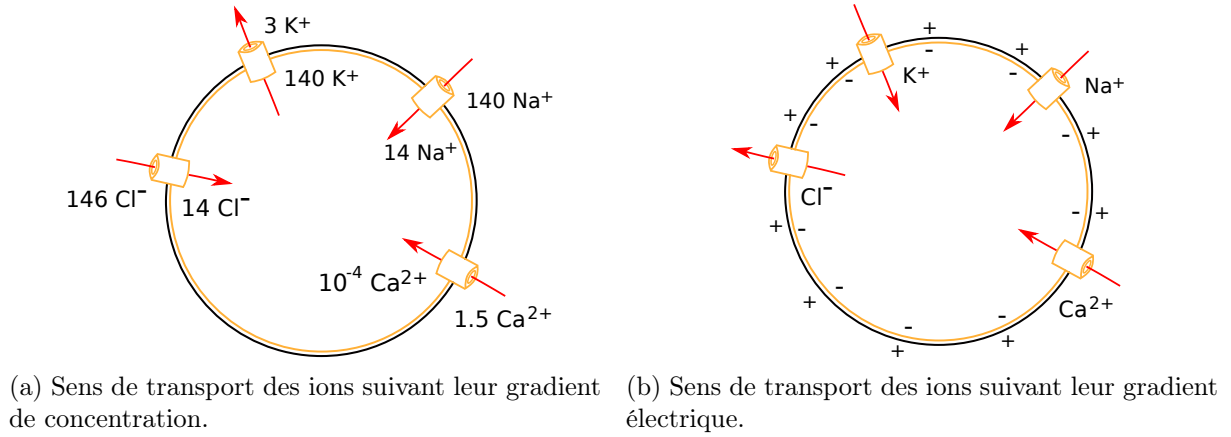


FIGURE 2.16 – Sens de transport des ions suivant leur gradient de concentration et leur gradient électrique.

On peut voir en Figure 2.16 que pour les ions sodium et calcium, les deux forces, dues au gradient de concentration et au gradient électrique, vont dans le même sens. En résultante, ces ions vont entrer. Concernant les ions potassium et chlorures, on remarque que les deux forces sont en sens contraire. Pour savoir s'ils sortent ou entrent, il nous faut donc savoir laquelle des deux domine l'autre. Pour cela, il convient de connaître le *potentiel d'équilibre* de l'ion considéré, noté E_{ion} et exprimé en millivolts, qui est le potentiel de membrane pour lequel la force du gradient de concentration est égale à la force du gradient électrique. Au potentiel d'équilibre, le flux de cet ion est donc nul. Pour le calculer, il y a l'équation de Nernst qui est donnée par

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion]_e}{[ion]_i} \quad (2.2)$$

où

- $[ion]_e$ et $[ion]_i$ désignent respectivement la concentration de l'ion à l'extérieur et la concentration de l'ion à l'intérieur du neurone,
- $\frac{RT}{zF}$ est une constante avec R la constante des gaz parfaits, T la température absolue en degrés Kelvin, z la valence de l'ion et F la constante de Faraday,
- $\ln$ désigne le logarithme népérien.

Si on passe en log de base 10 et qu'on remplace les constantes par leur valeur, l'équation précédente s'écrit aussi

$$E_{ion} = \frac{58}{z} \log \frac{[ion]_e}{[ion]_i}$$

En appliquant la formule (2.2) avec les concentrations données en figure 2.13 on trouve les potentiels d'équilibres suivants :

$$\begin{cases} E_{Na} = +58mV \\ E_K = -97mV \\ E_{Ca} = 121mV \\ E_{Cl} = -59mV \end{cases} \quad (2.3)$$

De plus, on définit le *gradient électrochimique*, qui est la résultante de la combinaison des gradients de concentration et électrique, comme suit :

$$V - E_{ion} \quad (2.4)$$

où V est le potentiel membranaire du neurone.

On a alors :

- si $V - E_{ion} > 0$ alors le flux net de l'ion considéré est sortant ;
- si $V - E_{ion} < 0$ alors le flux net de l'ion considéré est entrant.

Ainsi, les ions Na^+ et Ca^{2+} ne font qu'entrer (même sens pour les deux gradients) et les ions K^+ ne font que sortir d'après le gradient électrochimique. Pour le chlorure, cela dépend de la valeur du potentiel de membrane.

2.5 Courant ionique

Les mouvements d'ions, particules chargées électriquement, à travers la membrane cellulaire sont des courants ioniques. Ils jouent plusieurs rôles :

- ils changent la valeur du potentiel de la membrane, en la dépolarisant ou en l'hyperpolarisant. Une dépolarisation est un changement de potentiel vers des potentiels plus grands que le potentiel de repos (défini comme le potentiel membranaire quand le neurone n'est soumis à aucun stimuli), dû à l'entrée de charges positives augmentant le potentiel de la face interne de la membrane. Une hyperpolarisation est un changement de potentiel vers des potentiels plus bas que le potentiel de repos, dû à la sortie de charges positives augmentant le potentiel de la face externe de la membrane ;
- ils ouvrent ou ferment des canaux ioniques *voltage-dépendants* ;
- ils changent très localement la concentration d'un ion ; par exemple, une augmentation locale et transitoire (dû au système de pompe qui rétablissent les concentrations) de la concentration en calcium au niveau des terminaisons axonales va déclencher la libération des neurotransmetteurs du neurone pré-synaptique.

Les courants ioniques suivent la loi

$$\begin{aligned} I &= Q/t \\ \text{courant} &= \text{charges transportées par unité de temps} \end{aligned}$$

où I s'exprime en ampères (A), Q en coulombs et t en secondes.

Les ions traversent la membrane plasmique à travers des canaux ioniques qui jouent le rôle de résistance en régulant le passage des ions, selon des mécanismes que nous décrivons en Section 2.6. Ainsi, on peut représenter la membrane plasmique comme une pile électrique et le canal ionique comme une résistance variable (Figure 2.17).

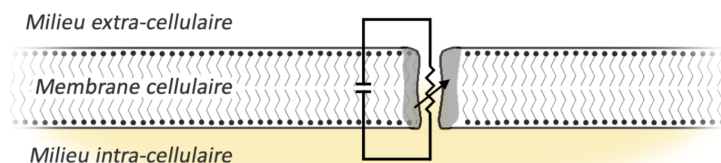


FIGURE 2.17 – La membrane plasmique peut être représentée par une pile électrique, et le canal ionique par une résistance variable.

De plus, on peut relier les grandeurs physiques de courant, de résistance et de potentiel par la loi d'Ohm :

$$\begin{aligned} U &= R \times I \\ \text{différence de potentiel} &= \text{résistance} \times \text{courant} \end{aligned} \tag{2.5}$$

avec U exprimé en volts (V), R en ohms (Ω) et I toujours en ampères (A).

2.6. Canaux ioniques à conductance persistante vs. transitoire

Dans un courant électrique, U est la force qui génère le déplacement des électrons. Dans un courant ionique, U est la force qui génère le déplacement des ions, à savoir le gradient électrochimique. Ainsi, à travers *un seul* canal d'un neurone, la loi d'Ohm (2.5) donne

$$(V - E_{ion}) = r \times i_{ion} \quad (2.6)$$

où r est la résistance du canal et i_{ion} le courant ionique unitaire.

Ce qui nous intéresse étant les courants ioniques dans les neurones, on réécrit l'équation (2.6) de la façon suivante :

$$i_{ion} = \gamma(V - E_{ion}), \quad \gamma = 1/r \quad (2.7)$$

où γ est la *conductance unitaire*, définit comme l'inverse de la résistance. Cela peut se comprendre comme la facilité avec laquelle les ions passent à travers un canal. Elle s'exprime en siemens (S).

L'équation (2.7) permet de calculer le courant d'un ion donné à travers un seul canal, appelé courant *unitaire*. Ce qui nous intéresse cependant est le courant *total* de l'ion considéré, noté I_{ion} . Il dépend du courant unitaire i_{ion} de l'ion, du nombre N de canaux ioniques de l'ion dans la membrane, et de leur proportion p_{ion} dans la population à être ouvert. Ainsi, on en déduit

$$I_{ion} = N p_{ion} i_{ion}$$

ou encore, en remplaçant i_{ion} par son expression (2.7),

$$I_{ion} = \gamma N p_{ion} (V - E_{ion})$$

De plus, comme γ est la conductance pour un seul canal *ion* (conductance unitaire) et que la membrane contient N canaux de type *ion*, alors la constante

$$g_{ion} := \gamma N$$

est la conductance *maximale* de la population, c'est-à-dire la conductance si tous les canaux de type *ion* sont ouverts.

Finalement, le courant ionique total d'un ion est donné par

$$I_{ion} = g_{ion} p_{ion} (V - E_{ion}) \quad (2.8)$$

ou bien

$$I_{ion}(t) = G(t)(V(t) - E_{ion}) \quad (2.9)$$

où $G(t) = g_{ion} p_{ion}(t)$ est la conductance totale de la population, avec p_{ion} la proportion de canaux ouverts dans la population, et g_{ion} la *conductance maximale* de la population.

De plus, en raison du très grand nombre de canaux dans la membrane, on a d'après la loi des grands nombres que la proportion de canaux ouverts dans la population est équivalente à la probabilité qu'un canal soit ouvert. Pour les canaux insensibles au voltage, la probabilité d'ouverture est toujours égale à 1, c'est-à-dire qu'ils sont toujours ouverts et alors $p_{ion} = 1$. Voyons alors ce qu'il se passe dans le cas des canaux ioniques voltage-dépendants.

2.6 Canaux ioniques à conductance persistante vs. transitoire

Les canaux ioniques voltage-dépendants possèdent un segment transmembranaire (structure régulière d'acide aminés) chargé positivement qui rend le canal sensible aux changements de potentiel. Plus précisément, une *porte* (*gate* en anglais) est couplée à ce segment qui détecte les changements de voltage et qui, en conséquence, ouvre et ferme le pore du canal *via* cette porte (Figure 2.18.A). On appelle cette dernière une *porte d'activation* ou, en termes mathématiques, une *variable d'activation*. Il convient de noter qu'en réalité, le canal s'ouvre et se ferme à travers

2.6. Canaux ioniques à conductance persistante vs. transitoire

un changement complexe de structure conformationnelle, mais la vue simplifiée d'une simple porte est suffisante pour décrire la façon dont le canal laisse passer les ions à travers la membrane. Lorsque la porte d'activation est ouverte on dit que le canal est *activé*, tandis que quand elle est fermée on dit que le canal est *désactivé*. Un canal qui ne possède que ce type de porte est appelé canal à conductance *persistante*. Ainsi, en notant m_{ion} la probabilité qu'une porte d'activation soit dans l'état ouvert, on a

$$p_{ion} = m_{ion}^a \quad (2.10)$$

où a désigne le nombre de porte d'activation. On insiste ici sur le fait que m_{ion} varie entre 0 et 1, où $m_{ion} = 0$ désigne l'état fermé de la porte d'activation, et $m_{ion} = 1$ l'état ouvert de celle-ci.

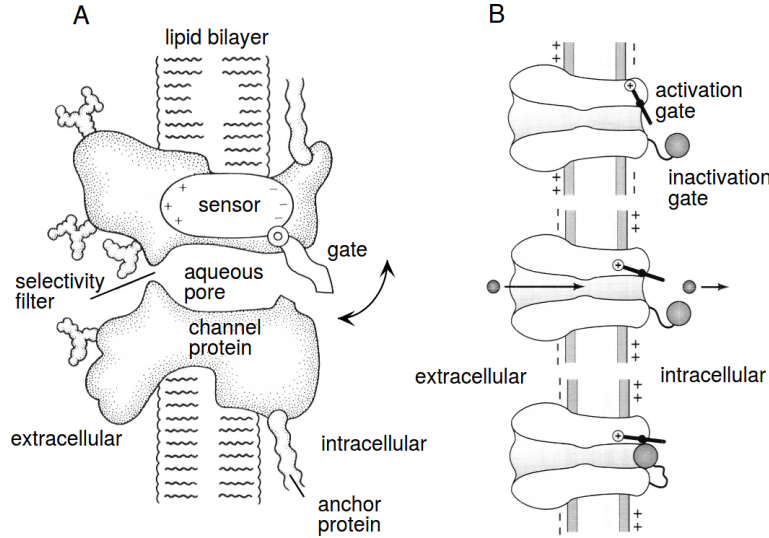


FIGURE 2.18 – Schéma des portes des canaux ioniques. Dans les deux figures, A et B, le milieu extracellulaire se situe à gauche de la membrane tandis que le milieu intracellulaire à droite. (A) Schéma d'une porte dans le cas d'une conductance persistante. Une porte (*gate*) est ouverte et fermée par le segment transmembranaire sensible au changement de potentiel (*sensor*). (B) Schéma des portes dans le cas d'une conductance transitoire. La porte d'activation (*activation gate*) est, comme dans le cas (A), couplée à un segment sensible au voltage et se comporte de la même façon que dans (A). Une seconde porte (*inactivation gate*), représentée par une boule, peut bloquer le canal une fois que celui-ci est ouvert. La figure du haut montre le canal dans un état désactivé (et désinactivé). La figure du milieu le montre dans un état activé (et désinactivé). La figure du bas le montre dans un état inactivé. Seul le cas représenté par la figure du milieu permet un passage des ions à travers le canal. Tiré de [Dayan et Abbott \(2001\)](#).

Cependant, certains canaux ne s'ouvrent que *transitoirement*. Cela est dû à l'existence d'un deuxième type de porte (Figure 2.18.B), dont le processus dépend des voltages de manière opposée à la porte d'activation décrite ci-dessus. On appelle cette deuxième porte une *porte d'inactivation* ou, en terme mathématique, une variable d'inactivation. Lorsque la porte d'inactivation est ouverte on dit que le canal est *désinactivé*, tandis que quand elle est fermée on dit que le canal est *inactivé*. Un canal ayant une porte d'activation et d'inactivation est appelé canal à conductance *transitoire*. Ainsi, en notant h_{ion} la probabilité qu'une porte d'inactivation soit dans l'état ouvert, on a

$$p_{ion} = m_{ion}^a h_{ion}^b \quad (2.11)$$

où a et b désignent respectivement le nombre de porte d'activation et d'inactivation. Ici aussi, h_{ion} varie entre 0 et 1, où $h_{ion} = 0$ désigne l'état fermé de la porte d'inactivation, et $h_{ion} = 1$ désigne l'état ouvert de la porte d'inactivation.

2.6. Canaux ioniques à conductance persistante vs. transitoire

Un canal à conductance persistante entraîne un *courant persistant* de l'ion à travers la membrane cellulaire, c'est-à-dire un courant qui ne s'inactive pas (Figure 2.19(a)). D'après l'équation (2.8) et (2.10), ce type de courant prend donc la forme

$$I_{ion,p} = g_{ion} m_{ion}^a (V - E_{ion}) \quad (2.12)$$

où l'indice p désigne la nature persistante du courant.

De même, un canal à conductance transitoire entraîne un *courant transitoire* de l'ion, c'est-à-dire un courant qui s'inactive (Figure 2.19(b)). D'après l'équation (2.8) et (2.11), ce type de courant prend la forme

$$I_{ion,t} = g_{ion} m_{ion}^a h_{ion}^b (V - E_{ion}) \quad (2.13)$$

où l'indice t désigne la nature transitoire du courant.

Les courants de type persistant ($I_{ion,p}$) et transitoire ($I_{ion,t}$) sont les deux grands types de courants que nous considérerons tout au long de ce manuscrit.

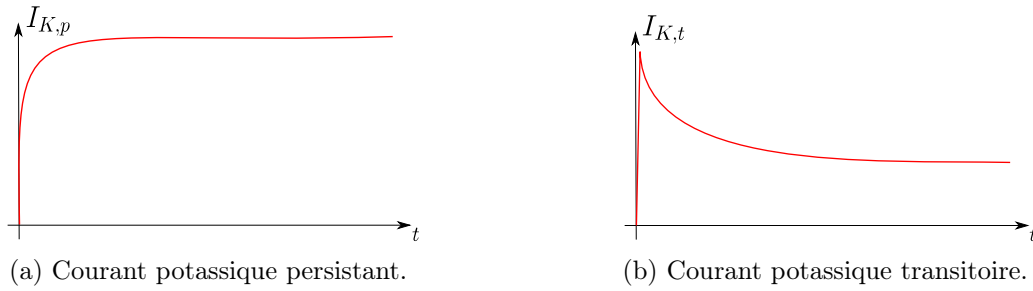


FIGURE 2.19 – Schéma des deux grands types de courants, persistant et transitoire, sur les ions potassium. En (a) est représenté un courant persistant (courant qui ne s'inactive pas). En (b) est représenté un courant transitoire (courant qui s'inactive).

Exemple des courants sodiques et potassiques dans l'axone géant de calmar. Hodgkin et Huxley (1952), qui ont modélisé les flux d'ions à travers la membrane de l'axone géant de calmar et ont obtenu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1963, considèrent le courant sodique comme étant *transitoire*, avec trois portes d'activations et une porte d'inactivation, tandis que le courant potassique comme étant *persistant*, avec quatre portes d'activations. Ainsi, le courant sodique prend la forme suivante :

$$I_{Na} = g_{Na} m_{Na}^3 h_{Na} (V - E_{Na}), \quad (2.14)$$

tandis que le courant potassique prend celle-ci :

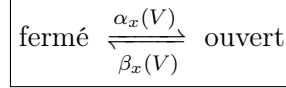
$$I_K = g_K m_K^4 (V - E_K). \quad (2.15)$$

Remarque sur les exposants des variables d'activations et d'inactivations (a et b). Bien que les exposants a et b intervenant dans les équations (2.12) et (2.13) puissent être définis, respectivement, comme le nombre de portes d'activations et d'inactivations d'un canal, ils sont le plus souvent en pratique déterminés pour reproduire les données expérimentales. En effet, même si $a = 4$ dans (2.15) est consistant avec l'existence de quatre sous-unités dans les canaux potassiques considérés par Hodgkin et Huxley pour l'axone de calmar, ce n'était qu'une suggestion de leur part étant donné que leur structure n'était pas encore connue à cette époque. D'après Cronin (1987), ils relevaient eux-mêmes la possibilité de considérer des puissances de m_K plus grandes, supérieures à 4. De plus, Cole et Moore (1960) suggèrent que $a = 25$ en lieu et place de $a = 1$ dans (2.14) permettrait une meilleure approximation des valeurs asymptotiques du courant sodique.

2.7 Description de l'évolution des portes/variables d'activations et d'inactivations des canaux ioniques

Soit $x \in \{m, h\}$ la probabilité qu'une porte (d'activation ou d'inactivation) soit dans l'état ouvert. Cette probabilité évolue au cours du temps en fonction du potentiel membranaire : c'est donc une variable dynamique. Le but de cette section est de présenter l'équation gouvernant son évolution.

La transition entre l'état fermé et l'état ouvert d'une porte se décrit à partir d'un simple schéma de la forme



où $\alpha_x(V)$ est le taux d'ouverture dépendant du voltage, et $\beta_x(V)$ le taux de fermeture dépendant aussi du voltage. Autrement dit, la transition de l'état fermé à l'état ouvert se produit à un taux $\alpha_x(V)$, tandis que l'inverse survient à un taux $\beta_x(V)$.

La probabilité qu'une porte s'ouvre à un temps t est proportionnelle à la probabilité que cette porte soit dans l'état fermé, à savoir une probabilité de $1 - x$, multiplié par son taux d'ouverture $\alpha_x(V)$. De même, la probabilité qu'une porte se ferme à un temps t est proportionnelle à la probabilité que la porte soit dans l'état ouvert, à savoir une probabilité de x , multiplié par son taux de fermeture $\beta_x(V)$. Ainsi, le taux auquel la probabilité d'ouverture d'une porte d'activation ou d'inactivation change est donné par

$$\boxed{\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x, \quad x \in \{m, h\}} \quad (2.16)$$

où le premier terme $\alpha_x(V)(1 - x)$ décrit le processus d'ouverture, et le second terme $\beta_x(V)x$ le processus de fermeture.

Le point d'équilibre de l'équation (2.16) (*i.e.* la valeur de x pour laquelle $\dot{x} = 0$), en le notant $x_* = x_\infty$, est donné par

$$\boxed{x_\infty(V) = \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} = \frac{1}{1 + \beta_x(V)/\alpha_x(V)}} \quad (2.17)$$

Ainsi, l'équation (2.16) peut se réécrire comme étant

$$\boxed{\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty(V) - x}{\tau_x(V)}} \quad (2.18)$$

où

$$\boxed{\tau_x(V) = \frac{1}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)}} \quad (2.19)$$

De cette manière, $V \mapsto \tau_x(V)$ représente la vitesse à laquelle x atteint sa valeur d'équilibre $x_*(V) = x_\infty(V)$.

Les formes classiquement considérées (et qui sont celles que nous considérons dans la suite de notre manuscrit et de nos travaux), découlant d'arguments thermodynamiques (voir par exemple Johnston (1995), Hille et al. (2001), ou Dayan et Abbott (2001)), sont les suivantes :

$$\begin{cases} \alpha_x(V) = a_0 \exp\left(\frac{(1 - \delta)V}{s}\right) \\ \beta_x(V) = b_0 \exp\left(\frac{-\delta V}{s}\right) \end{cases} \quad (2.20)$$

où $\delta \in \mathbb{R}$, et $s, a_0, b_0 \in \mathbb{R}^*$.

De cette manière, on a

$$\begin{aligned}
 \frac{\beta_x(V)}{\alpha_x(V)} &= \frac{b_0}{a_0} \exp\left(\frac{(1-\delta)V}{s}\right) \exp\left(\frac{\delta V}{s}\right) \\
 &= \frac{b_0}{a_0} \exp\left(\frac{V}{s}\right) \\
 &= \exp\left(\ln\left(\frac{b_0}{a_0}\right)\right) \exp\left(\frac{V}{s}\right) \\
 &= \exp\left(\ln\left(\frac{b_0}{a_0}\right) + \frac{V}{s}\right) \\
 &= \exp\left(\frac{s \ln\left(\frac{b_0}{a_0}\right) + V}{s}\right)
 \end{aligned}$$

Ainsi, en posant $V_{1/2} = -s \ln\left(\frac{b_0}{a_0}\right)$, on obtient

$$\frac{\beta_x(V)}{\alpha_x(V)} = \exp\left(\frac{V - V_{1/2}}{s}\right)$$

de telle sorte qu'en l'injectant dans (2.17) on obtienne $V \rightarrow x_\infty(V)$ de la forme suivante :

$$x_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^x - V}{k_x}\right)} \quad (2.21)$$

où on note usuellement $k_x := s$.

Cette dernière fonction, classiquement dénommée *fonction de Boltzmann*, est une fonction sigmoïdale (voir Figure 2.21), abondamment utilisée en modélisation, dans laquelle les paramètres $V_{1/2}^x$ et k_x sont, en pratique, estimés pour reproduire les données expérimentales.

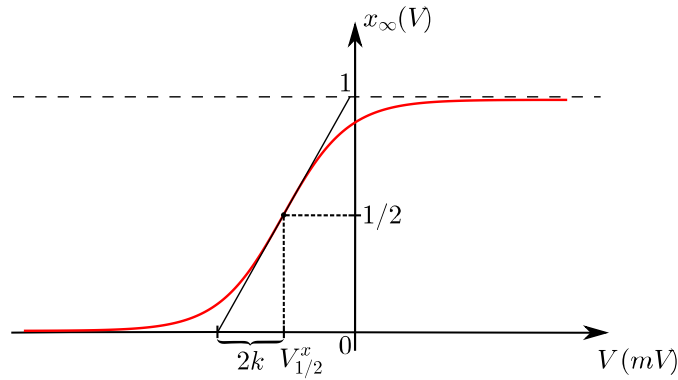


FIGURE 2.20 – Fonction de Boltzmann (en rouge) et interprétation géométrique de ses paramètres. Le cas représenté ici est le cas $k > 0$. Plus ce dernier est petit et plus x_∞ tend rapidement vers 1. Le cas $k < 0$ donne une sigmoïde inversée (*i.e.* tendant vers 1 en $-\infty$ et 0 en $+\infty$).

De plus, une expression alternative de τ définie en (2.19), souvent utilisée en modélisation, est la forme gaussienne donnée par

$$\tau(V) = C_{base} + C_{amp} \exp\left(\frac{-(V_{max} - V)^2}{\sigma^2}\right) \quad (2.22)$$

dont la représentation géométrique est illustrée en Figure 2.22.

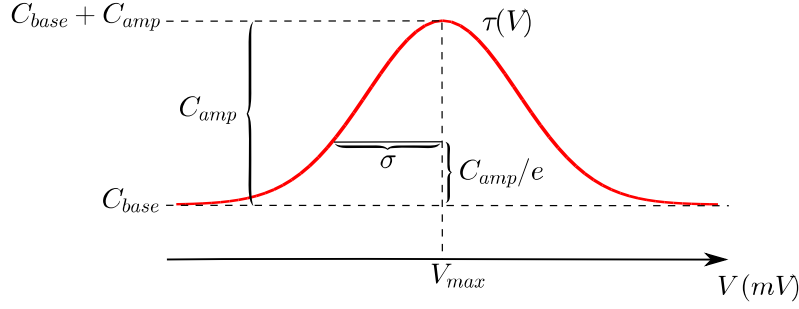


FIGURE 2.21 – Fonction gaussienne (en rouge) définie à l'équation (2.22), et interprétation géométrique de ses paramètres. Reproduit de Izhikevich (2007).

Dans la suite de notre manuscrit et de nos travaux, nous privilégions la fonction de Boltzmann définie en (2.21) et la fonction τ comme une fonction *constante*, comme dans Liu et al. (2018), pour des raisons que nous discutons au chapitre suivant. Néanmoins, pour finir, nous notons qu'il existe dans la littérature une grande diversité d'expression pour décrire les fonctions $V \mapsto \alpha_x(V)$ et $V \mapsto \beta_x(V)$, dépendant étroitement des données expérimentales à reproduire, et qui implique ainsi, de même, une grande diversité des fonctions x_∞ définie en (2.17) et τ définie en (2.19) (voir Figure 2.22).

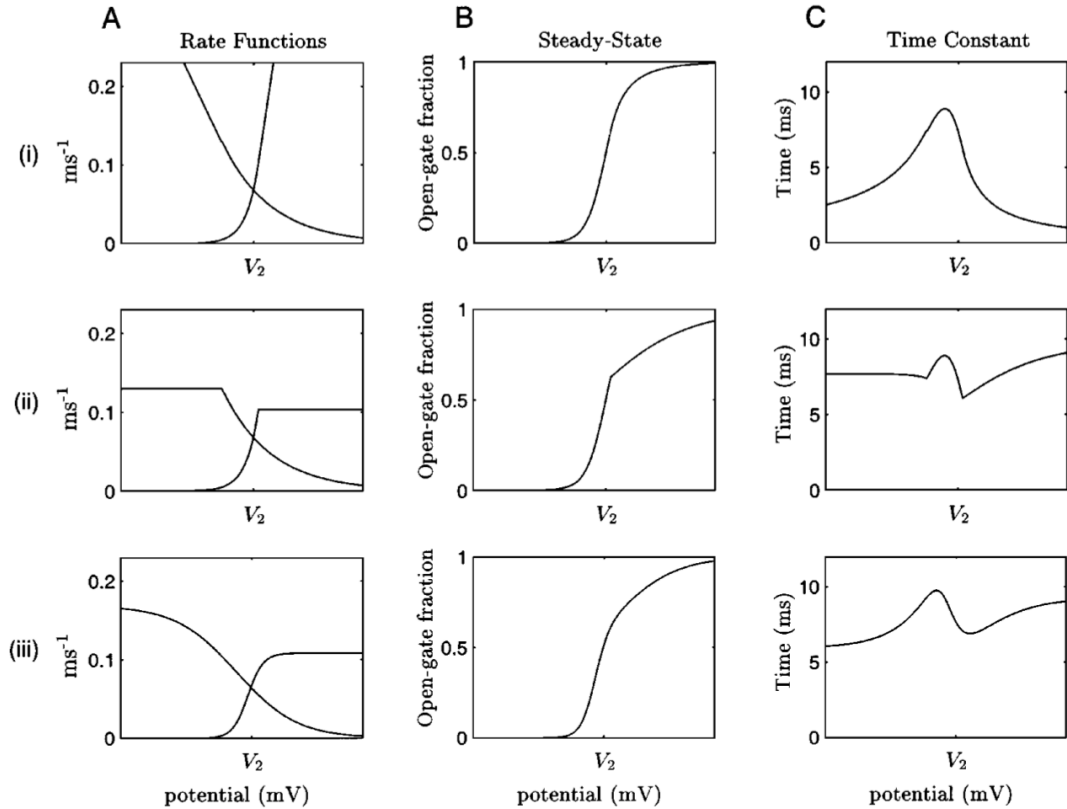


FIGURE 2.22 – (A) Fonctions taux α_x et β_x alternatives à l'expression (2.20). (B) Formes résultantes de $V \mapsto x_\infty(V)$. (C) Formes résultantes de $V \mapsto \tau_x(V)$. Tirée de Willms et al. (1999).

2.8 Du caractère composite des courants totaux

Considérons, à titre d'exemple, le courant potassique circulant à travers la membrane cellulaire via des canaux ioniques spécifiques au potassium, comme décrit précédemment. Un fait important est l'existence d'une multitude de courants potassiques *coexistant* dans le neurone, différant dans leurs seuils d'activations et d'inactivations, leurs cinétiques, leurs pharmacologies, ainsi que leurs nombres de segments transmembranaires. Le courant potassique total d'un neurone est alors la "somme" de ses différents sous-courants potassiques. On dit que le courant total est *composite*. En particulier, chez *C. elegans*, le séquençage de son génome a permis d'identifier 74 gènes codant pour des canaux potassiques (Wei et al., 1996; Bargmann, 1998; Salkoff et al., 2005), révélant ainsi une grande richesse par rapport à son nombre relativement petit de neurones. De même, le séquençage du génome révèle une grande diversité de canaux calciques chez *C. elegans*, coexistant au sein de la membrane cellulaire à l'instar des canaux potassiques.

En outre, Cao et al. (2017) mettent en évidence le transcriptome² de nombreux neurones individuels de *C. elegans*, révélant une considérable diversité de *patterns* liés à l'expression de gènes codant pour des canaux ioniques. Liu et al. (2018) déclarent alors :

“À l’extrême, chaque neurone pourrait exprimer une unique composition de canaux ioniques avec une sensibilité unique et une puissance de calcul adaptée à sa fonction.”³
(Liu et al., 2018)

Implications sur la modélisation. Le caractère composite des courants ioniques totaux implique des choix de modélisation. À titre d'illustration, considérons le courant potassique total, que nous noterons I_K^{tot} . D'après ce que nous avons décrit précédemment, nous avons alors

$$I_K^{tot} = \sum_{i \in \mathcal{C}} I_{K_i}$$

où $\mathcal{C}$ est l'ensemble des sous-courants potassiques présents dans la membrane cellulaire du neurone.

Deux types de modélisation sont alors possible :

1. modéliser indépendamment chacun des sous courants potassiques I_{K_i} , chacun possédant sa propre équation et ses propres variables et paramètres. Par exemple, Liu et al. (2018) modélisent le courant potassique total du neurone AWA de *C. elegans* comme étant la somme de six sous courant potassiques identifiés expérimentalement et computationnellement, à savoir

$$I_K^{tot} = I_{K_1} + I_{K_2} + I_{K_3} + I_{K_r} + I_{K_a} + I_{K_{ir}}$$

où chacun des sous-courants possède sa propre équation, et donc ses propres variables, de la forme (2.12) ou (2.13). Nous renvoyons aussi à Nicoletti et al. (2019) qui réalisent une modélisation similaire des neurones RMD et AWC.

2. les agréger pour ne considérer que I_K^{tot} . Nous opterons pour ce choix pour des raisons que nous discutons au Chapitre 3.

2.9 Forme générale des modèles à base de conductance

Nous représentons, en Section 2.5, les canaux ioniques comme des résistances variables et la bicouche membranaire lipidique comme une pile électrique. On peut alors représenter les propriétés de la membrane cellulaire en terme équivalent de circuit électrique. Considérons, à

2. Ensemble des ARN messagers issus de l'expression d'une partie du génome, autrement dit des gènes exprimés.

3. “At the extreme, each neuronal cell type could express a unique channel composition with unique sensitivity and computing power to suit its function.” (Liu et al., 2018)

titre d'exemple, trois types de courants différents (un courant sodique I_{Na} , un courant potassique I_K , et un courant de fuite I_L). Pour représenter les propriétés de la membrane dans laquelle ces trois courants coexistent, nous obtenons le circuit électrique décrit en Figure 2.23.

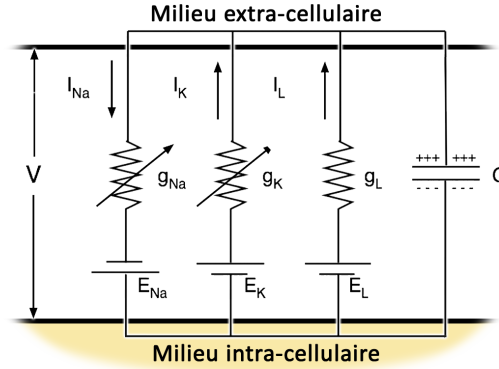


FIGURE 2.23 – Représentation de la membrane d'un neurone sous forme d'un circuit électrique.

Ainsi, d'après la loi de Kirchhoff, le courant total I circulant à travers la membrane cellulaire est donné par

$$I = C \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L,$$

ou encore

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_L + I.$$

où C désigne la capacitance de la membrane.

De façon générale, les modèles à base de conductance prennent donc la forme

$$C \frac{dV}{dt} = - \sum_{ion} I_{ion}(V) + I \quad (2.23)$$

où $\sum_{ion} I_{ion}$ désigne l'ensemble des courants ioniques circulant à travers la membrane, avec

$$I_{ion}(V) = g_{ion} m_{ion}^a h_{ion}^b (V - E_{ion})$$

et où la dynamique des variables d'activations m et d'inactivations h est donnée par l'équation (2.18), à savoir

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty}(V) - x}{\tau_x}, \quad x \in \{m, h\}.$$

À titre d'exemple, décrivons un modèle à base de conductance dans lequel intervient un courant sodique de type persistant ($I_{Na,p}$), un courant potassique de type transitoire ($I_{K,t}$), et un courant de fuite (I_L). Il prend la forme générale suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} C \frac{dV}{dt} = - \overbrace{g_{Na} m_{Na} (V - E_{Na})}^{I_{Na,p}} - \overbrace{g_K m_K h_K (V - E_K)}^{I_{K,t}} - \overbrace{g_L (V - E_L)}^{I_L} + I \\ \frac{dm_{Na}}{dt} = \frac{m_{Na\infty}(V) - m_{Na}}{\tau_{m_{Na}}}, \quad m_{Na\infty}(V) = \left(1 + \exp \left(\frac{V_{1/2}^{m_{Na}} - V}{k_{m_{Na}}} \right) \right)^{-1} \\ \frac{dm_K}{dt} = \frac{m_{K\infty}(V) - m_K}{\tau_{m_K}}, \quad m_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp \left(\frac{V_{1/2}^{m_K} - V}{k_{m_K}} \right) \right)^{-1} \\ \frac{dh_K}{dt} = \frac{h_{K\infty}(V) - h_K}{\tau_{h_K}}, \quad h_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp \left(\frac{V_{1/2}^{h_K} - V}{k_{h_K}} \right) \right)^{-1} \end{array} \right. \quad (2.24)$$

Remarque. Les modèles à base de conductance décrivent une réalité biophysique très fine du neurone. Chacun de leurs paramètres et variables d'états ont une signification électrophysiologique bien établie, et leurs rôles dans la dynamique du neurone sont identifiés de façon univoque. Dans la littérature, on trouve aussi ces modèles sous l'appellation "modèles de type Hodgkin-Huxley", et nous utilisons indifféremment l'une ou l'autre dans la suite de ce manuscrit.

Terminologie. Dans la suite de ce manuscrit, afin de distinguer les différentes formes de modèles à base de conductance sur lesquelles nous travaillons, nous les nommerons par l'ensemble des courants $\sum_{ion} I_{ion}$ qui les composent. Par exemple, le modèle (2.24) est composé d'un courant calcique de type persistant ($I_{Ca,p}$), d'un courant potassique de type transitoire ($I_{K,t}$), et d'un courant de fuite (I_L), de telle sorte que nous parlons du modèle $I_{Ca,p} + I_{K,t} + I_L$.

2.10 Relation courant-voltage (relation I-V)

Nous définissons dans cette partie la notion de relation courant-voltage (relation I-V) qui joue un rôle fondamental dans la suite de notre travail, puisque nous montrons qu'elle détermine la structure de bifurcations des neurones *non-spikings* que nous modélisons (voir Chapitre 5). Dans un premier temps, il convient d'expliquer les deux grands modes d'enregistrement de l'activité neuronale : le mode voltage imposé (voltage clamp) et le mode courant imposé (current clamp). En nous plaçant dans une configuration cellule-entière, le mode voltage imposé consiste à maintenir le potentiel de toute la membrane à une valeur constante fixée par l'expérimentateur, que nous noterons V_H (H pour hold qui signifie "maintenir" en anglais), et d'en mesurer le courant total I résultant qui circule à travers toute la membrane neuronale. En mode courant imposé, à l'inverse, l'expérimentateur mesure les variations du potentiel de membrane pour un courant d'injection fixé.

La relation courant-voltage nous révèle comment le potentiel de membrane affecte les conductances ioniques, et donc les courants circulant à travers la membrane. Le mode utilisé pour la construire est donc le mode voltage imposé. Lorsque l'on fixe le voltage à une valeur constante $V = V_H$, on obtient $\dot{V} = 0$. Le courant total I circulant à travers la membrane est alors donné, d'après l'équation (2.12), par

$$I = \sum_{ion} I_{ion}(V_H) \quad (2.25)$$

où

$$I_{ion}(V_H) = g_{ion} m_{ion}^a h_{ion}^b (V_H - E_{ion})$$

de telle sorte que le courant total I dépend seulement de V_H . L'expérimentateur réalise donc une série d'enregistrements en mode voltage imposé, pour différentes valeurs de voltages fixées V_H . Pour chacun d'eux, il en résulte l'évolution du courant total I , comme illustré en Figure 2.24. La valeur asymptotique ($t \rightarrow \infty$) de ces courants, dépendant seulement de V_H , est appelée *courant d'équilibre* et est noté $I_\infty(V_H)$. Par exemple, en Figure 2.24.A (gauche), on a $I_\infty(0) = 50$ ou $I_\infty(30) = 120$. La valeur maximale du courant mesuré dans les premiers temps (les 100 premiers millisecondes par exemple) est appelée *courant instantané*, et notée $I_0(V_H)$. Par exemple, en Figure 2.24 (droite), on a $I_0(0) = 90$, ou encore $I_0(30) = 210$. De cette façon, on peut construire une courbe où l'abscisse dénote les voltages V_H et l'ordonnée le courant instantané $I_0(V_H)$ ou d'équilibre $I_\infty(V_H)$: c'est la relation courant-voltage (Figure 2.24.B).

Une relation courant-voltage peut prendre deux grandes formes : monotone ou en $\mathcal{N}$ (*N-shape* en anglais). Nous montrerons au Chapitre 5, Section 5.2, que celles-ci entraînent des propriétés neurocomputationnelles fondamentalement différentes.

Expression mathématique du courant d'équilibre I_∞ . Le courant d'équilibre I_∞ est le courant total circulant à travers la membrane quand les portes d'activation m et d'inactivation

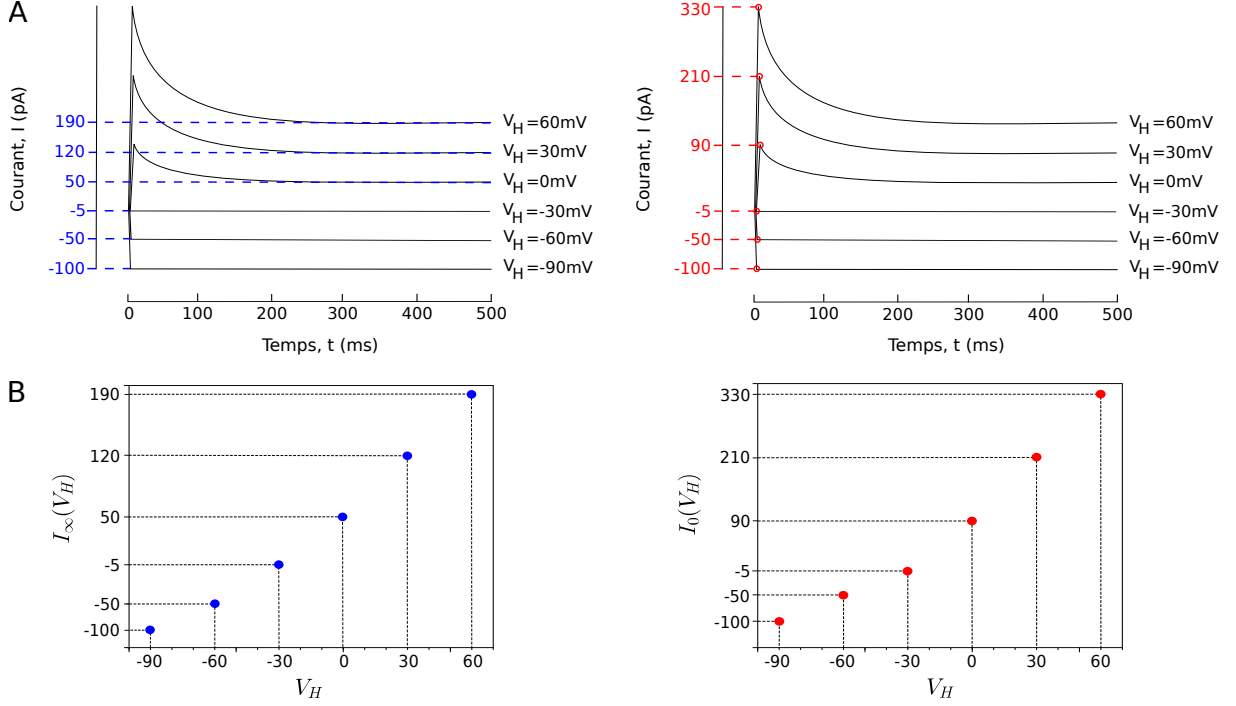


FIGURE 2.24 – Description de la relation courant-voltage (relation I-V). **(A)** Évolution du courant total pour différentes valeurs de potentiels membranaires fixés V_H . Les valeurs bleues (à gauche) désignent la valeur asymptotique du courant I pour différentes valeurs de V_H , notée $I_\infty(V_H)$. Dans notre cas on a $I_\infty(-90) = -100$, $I_\infty(-60) = -50$, $I_\infty(-30) = -5$, $I_\infty(0) = 50$, $I_\infty(30) = 120$ et $I_\infty(60) = 190$. Les valeurs rouges (à droite) désignent celles du courant instantané I_0 , c'est-à-dire les valeurs maximales du courant mesuré dans les premiers temps. Dans notre exemple, $I_0(-90) = -100$, $I_0(-60) = -50$, $I_0(-30) = -5$, $I_0(0) = 90$, $I_0(30) = 210$ et $I_0(60) = 330$. **(B)** Relation courant-voltage. Les différents potentiels membranaires V_H utilisés en (A) sont placés en abscisse, où pour chacun d'eux la valeur du courant d'équilibre $I_\infty(V_H)$ (ou du courant instantané $I_0(V_H)$) est placée en ordonnée.

h sont à leur équilibre, i.e. $x = x_\infty$ où $x \in \{m, h\}$. Ainsi, l'expression analytique du courant d'équilibre est définie comme suit :

$$I_\infty(V_H) = \sum_{ion} I_{ion\infty}(V_H)$$

où

$$I_{ion\infty}(V_H) = g_{ion} m_{ion\infty}^a h_{ion\infty}^b (V_H - E_{ion})$$

Par exemple, le courant d'équilibre du modèle (2.24) est donné par

$$I_\infty(V_H) = g_{Na} m_{Na\infty}(V_H)(V_H - E_{Na}) + g_K m_{K\infty}(V_H)(V_H - E_K) + g_L(V_H - E_L)$$

2.11 Etre spiking ou ne pas être spiking : telle est la question

Nous mentionnions en Introduction le fait selon lequel la propagation de l'influx nerveux le long des neurones de *C. elegans* est majoritairement réalisée à travers des potentiels gradués, contrairement aux vertébrés pour lesquels les potentiels d'actions prédominent. Plus précisément, à ce jour, un seul neurone émettant des potentiels d'actions a été mis en évidence chez *C. elegans* : c'est le neurone AWA (Liu et al., 2018). Dans cette section, nous définissons les deux types de réponses que représentent les potentiels d'actions et les potentiels gradués, et mettons en évidence leurs différences fondamentales (Figure 2.25).

2.11. Etre spiking ou ne pas être spiking : telle est la question

Potentiel d'action. Nous pouvons distinguer trois caractéristiques majeures décrivant un potentiel d'action :

- Propagation sur de longues distances *sans s'atténuer* ;
- Quelles que soient la force, la durée et la forme du stimulus, un potentiel d'action, s'il est déclenché, a toujours la *même amplitude* et la *même forme* ;
- Une fois le potentiel d'action déclenché, il se *termine spontanément* même si le stimulus perdure (sa durée est d'environ 2ms).

Potentiel gradué. Les potentiels gradués sont des modifications du potentiel de membrane vérifiant les caractéristiques suivantes :

- *Atténuation* du voltage avec la distance parcourue : ce sont des signaux de *courte portée* ;
- *Variabilité de l'amplitude* de la réponse en fonction de l'intensité du stimulus, d'où la dénomination de *potentiel gradué*.

Si l'atténuation du voltage avec la distance parcourue est une propriété des potentiels gradués, Goodman et al. (1998) ont néanmoins montré que le signal le long du neurone ASER (montré pour ne pas décharger de potentiels d'actions) de *C. elegans* ne s'atténuait pas. Cette même caractéristique a été observée in vivo dans de nombreux autres neurones ne déchargeant pas de potentiels d'actions et qui transmettent leur signal sur de longues distances sans atténuation (Hudspeth et al., 1977; Cannone et Bush, 1980; Wang-Bennett et Glantz, 1987; Van Hateren et Laughlin, 1990).

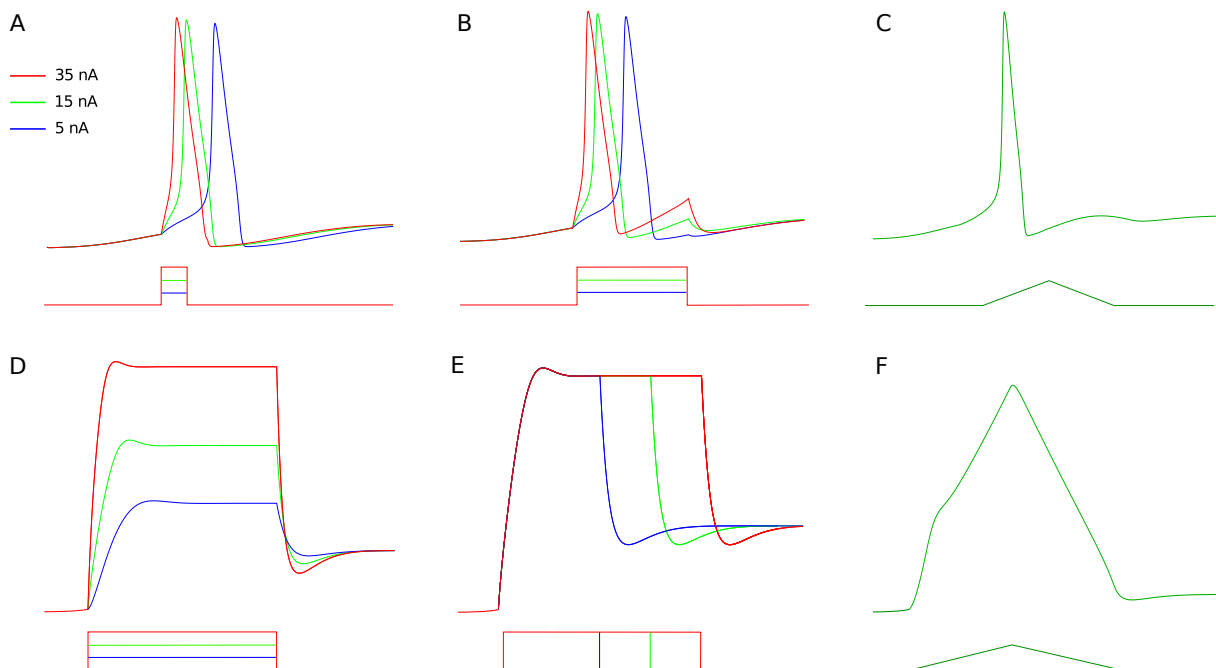


FIGURE 2.25 – Caractéristiques des potentiels d'actions et potentiels gradués. Les potentiels d'actions sont générés à partir du modèle classique d'Hodgkin et Huxley (1952), tout comme les potentiels gradués en en diminuant ses conductances maximales. La forme et l'amplitude du potentiel d'action sont essentiellement invariants par rapport à (A) l'amplitude, (B) la durée, et (C) la forme du stimulus. Au contraire, la forme et l'amplitude des potentiels gradués dépendent de (D) l'amplitude, (E) la durée, et (F) la forme du stimulus. Inspiré de Lockery et al. (2009).

Des potentiels d'actions indépendants du sodium. L'observation selon laquelle le neurone AWA déclenche des potentiels d'actions (Liu et al., 2018) a été surprenante puisque *C. elegans*

ne possède aucun gène codant pour des canaux sodiques voltage-dépendants (Bargmann, 1998), habituellement responsable de la génération des potentiels d’actions. Néanmoins, il convient de noter que Fatt et Katz (1953) ont observé, de longue date, la capacité des fibres musculaires de la patte de crabe à générer des potentiels d’actions dans un milieu ne contenant pas d’ions Na^+ , et Fatt et Ginsborg (1958) d’élucider ce phénomène en montrant qu’ils n’étaient pas dus à un influx d’ions Na^+ mais à un influx d’ions Ca^{+} . Chez *C. elegans*, un certain nombre de fibres musculaires de différentes natures déclenchent aussi des potentiels d’actions en l’absence de canaux sodiques voltage-dépendants. C’est le cas des fibres musculaires du pharynx (Raizen et Avery, 1994; Shtonda et Avery, 2005) et de la paroi corporelle (Gao et Zhen, 2011; Liu et al., 2011). Enfin, nous pouvons parler des potentiels d’actions survenant dans les dendrites dans lesquelles il n’y a le plus souvent pas de canaux sodium sensibles au voltage. De tels potentiels d’actions sont portés par les ions calcium : on parle de *potentiels d’actions dendritiques calciques* (London et Häusser, 2005; Poirazi et Papoutsis, 2020). Ainsi, Liu et al. (2018) formulent l’hypothèse selon laquelle d’autres neurones de *C. elegans* sont susceptibles de décharger des potentiels d’actions, malgré l’absence de canaux sodiques voltage-dépendants.

Neurones *spikings* vs. neurones *non-spikings*. Les neurones propageant l’influx nerveux via des potentiels gradués sont usuellement appelés *non-spikings*, tandis que ceux transmettant l’information nerveuse via des potentiels d’actions sont dénotés *spikings*. Néanmoins, à ce stade, il convient de faire la remarque importante suivante, formulée par Roberts et Bush (1981) :

“Caractériser un neurone comme *non-spiking* est seulement relatif au site d’enregistrement de l’activité électrique. Nous devons prendre en compte qu’il pourrait exister des *spikes dendritiques* qui ne soient pas enregistrés au site d’enregistrement dans le corps cellulaire. [...] Ainsi, le fait qu’une cellule soit *non-spiking* dans une partie n’exclut pas qu’elle puisse être *spiking* dans une autre. Inversement, le fait qu’une cellule soit *spiking* dans une partie, [dans le soma par exemple], n’exclut pas qu’elle puisse être *non-spiking* dans une autre, [dans les dendrites par exemple]. (Roberts et Bush, 1981)”

Ainsi, un neurone est nommé *spiking* ou *non-spiking* suivant la nature du signal enregistré dans le *corps cellulaire* (*soma*).

Digital vs. analogique. En terme informatique, les neurones *spikings* compressent leurs inputs en signal digital à travers le déclenchement de potentiels d’actions, contrairement aux neurones *non-spikings* qui, eux, utilisent un signal analogique, leur permettant de ne pas avoir de perte d’information tout en étant, en contrepartie, plus sensible au bruit (Sarpeshkar, 1998). Autrement dit, un neurone *non-spiking* déclenchera une réponse quelque soit le stimulus reçu, tandis qu’un neurone *spiking* en émettra une sous forme de potentiels d’actions seulement si le stimulus dépasse un certain seuil d’intensité : on dit que le potentiel d’action suit la *loi du tout ou rien*. Nous illustrons ces différences de caractéristiques en Figure 2.26.

2.12 Tour d’horizon des modèles utilisés sur *C. elegans*

Un certain nombre de travaux s’intéresse à la modélisation de réseaux neuronaux spécifiques chez *C. elegans*, dans lequel chacun des neurones du réseau considéré est doté d’un modèle mathématique. Pour représenter les potentiels gradués de *C. elegans*, Wicks et al. (1996) propose d’utiliser pour la première fois, basé sur Segev et al. (1989), un modèle à base de conductance composé d’un unique courant de fuite, qui prend donc la forme

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) + I \quad (2.26)$$

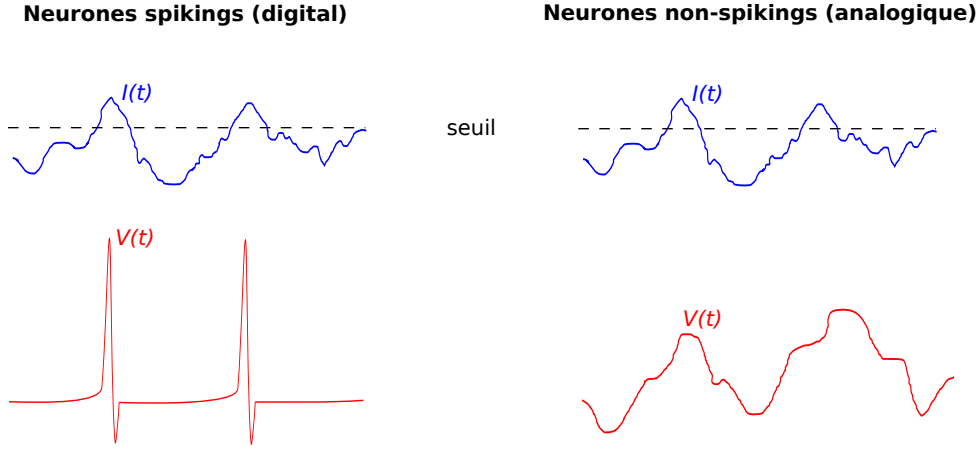


FIGURE 2.26 – Signal digital vs. analogique. Les neurones *spikings* compressent les *inputs* $I(t)$ en un signal digital en déclenchant des potentiels d’actions lorsque $I(t)$ (le stimulus) devient supérieur à une valeur seuil, tandis que les neurones *non-spikings* utilisent un signal analogique en reproduisant assez fidèlement les variations des inputs.

où g_L est la conductance maximale des canaux de fuite, V_L le potentiel d’équilibre et I un courant d’injection. Nous traçons en Figure 2.27 la dynamique d’un tel modèle, qui se veut être linéaire par rapport au courant d’injection I . Par la suite, de nombreux travaux ont considéré et utilisé ce modèle comme base de leur étude. C’est le cas de Rakowski et al. (2013), Kunert et al. (2014) ou Kunert et al. (2017).

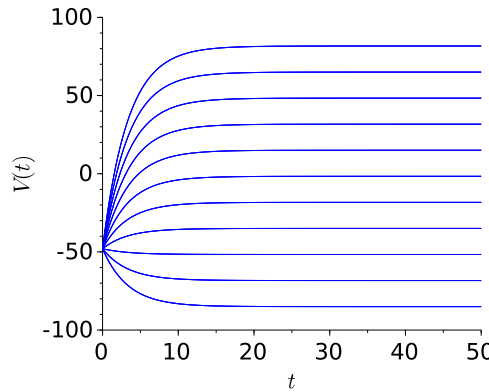


FIGURE 2.27 – Dynamique du potentiel membranaire du modèle (2.26) pour une série de stimuli de -15pA à 35pA par pas de 5pA, avec $g_L = 0.3$, $E_L = -35$ et $C = 1$.

Liu et al. (2018) mesurent pour la première fois chez *C. elegans* un neurone qui déclenche des potentiels d’actions : c’est le neurone AWA. Leur but est alors d’identifier les courants ioniques responsables de leur génération et de leur terminaison. Pour ce faire, un modèle à base de conductance est construit, de la forme générale

$$C\dot{V} = -I_{Ca} - I_K - I_L + I.$$

Dans ce modèle, les courants I_{Ca} et I_K sont la somme de sous-courants à identifier. Leurs déterminations reposent, d’une part, sur des mesures biologiques réalisées par les auteurs en utilisant, entre autres, des bloquants spécifiques de canaux et des mutants et, d’autre part, sur l’utilisation et la simulation du modèle lui-même. Finalement, les courants potassique et calcique prennent respectivement la forme

$$I_K = I_{K1} + I_{K2} + I_{K3} + I_{Kr} + I_{Ka} + I_{Kir} \quad \text{et} \quad I_{Ca} = I_{C1} + I_{C2}$$

donnant un modèle à huit équations :

$$\left\{ \begin{array}{lcl} C\dot{V} & = & I_{Ca} + I_K + I_L + I_{in} \\ \dot{c}_1 & = & \frac{1}{\tau_{c1}}(c_\infty^a(V)c_\infty^i(V)(1 - c_2) - c_1) - \frac{1}{\tau_{c2}(V)}(c_1 - c_2) \\ \dot{c}_2 & = & \frac{1}{\tau_{c2}(V)}(c_1 - c_2) \\ \dot{k}_1 & = & \frac{1}{\tau_{K1}}(k_\infty^1(v) - k_1) \\ \dot{k}_2 & = & \frac{1}{\tau_{K2}}(k_\infty^2(v) - k_2) \\ \dot{k}_3 & = & \frac{1}{\tau_{K3}}(k_\infty^3(v) - k_3) \\ \dot{k}_r & = & \frac{1}{\tau_{Kr2}}(k_\infty^{r2}(v) - k_r) \\ \dot{k}_a & = & \frac{1}{\tau_{Ka}(V)}(k_\infty^a(v) - k_a) \end{array} \right.$$

Ils montrent alors que le potentiel d'action est généré par un courant calcique voltage-dépendant CaV1 de type L, tandis qu'un canal potassique de type Shaker est impliqué dans sa terminaison.

L'année suivante, [Nicoletti et al. \(2019\)](#) modélisent les neurones *non-spikings* RMD et AWC qui sont parmi les neurones les plus étudiés expérimentalement chez *C. elegans*. Leur modélisation se base sur les données disponibles sur ces neurones et sur d'autres organismes (rat, drosophile, humain, *aplysia californica*) exprimant des canaux homologues. Ces derniers sont des canaux dont les gènes qui les codent ont une origine commune, et présentent des structures spatiales et des séquences en acides aminés proches. Plus spécifiquement, ils proposent un modèle à base de conductance extrêmement détaillé qui prend la forme classique

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{ion} + I_{ext}$$

où I_{ext} est un courant d'injection artificiel et où I_{ion} contient tous les courants ioniques considérés :

$$\begin{aligned} I_{ion} = & (I_{SHL1} + I_{KVS1} + I_{SHK1} + I_{IRK} + I_{KQT3} + I_{EGL36} + I_{EGL2})_{KV} \\ & + (I_{EGL19} + I_{UNC2} + I_{CCA1})_{CaV} \\ & + (I_{SLO1/EGL19} + I_{SLO1/UNC2} + I_{SLO2/EGL19} + I_{SLO2/UNC2} + I_{KCNL})_{KCa} \\ & + I_{NCA} + I_{LEAK} \end{aligned}$$

où les indices *KV* et *CaV* indiquent respectivement des canaux potassiques et calciques voltage-dépendants, tandis que *KCa* désigne des canaux potassiques calcium-dépendants. Dans le cas des deux neurones, le rôle spécifique des courants ioniques dans leur comportement est étudié. Cela est réalisé en simulant leur blocage par la suppression, dans le modèle, de l'équation portant sur le courant considéré, et en regardant son impact sur la dynamique résultante des potentiels membranaires.

Pour finir, nous pouvons citer quelques travaux qui se soustraient de l'évidence expérimentale selon laquelle les neurones de *C. elegans* sont majoritairement *non-spikings*, en considérant des modèles *spikings* composant leur réseau. C'est le cas de [Costalago-Meruelo et al. \(2018\)](#) qui considèrent le modèle d'Izhikevich, ou de [Lanza et al. \(2021\)](#) utilisant le modèle d'Hindmarsh-Rose à trois équations.

Résumé des concepts importants pour la suite de ce manuscrit

- Les modèles à base de conductance décrivent une réalité biophysique très fine du neurone. Chacun de leurs paramètres et variables d'états ont une signification électrophysiologique bien établie, et leurs rôles dans la dynamique du neurone sont identifiés de façon univoque.
- Les modèles à base de conductance décrivent l'évolution du potentiel de membrane V , gouverné par l'équation

$$C \frac{dV}{dt} = - \sum_{ion} I_{ion}(V) + I$$

où C est la capacitance, I un courant d'injection, et $\sum_{ion} I_{ion}$ l'ensemble des courants ioniques circulant à travers la membrane, avec

$$I_{ion}(V) = g_{ion} m_{ion}^a h_{ion}^b (V - E_{ion}).$$

La dynamique des variables d'activations m et d'inactivations h est donnée par l'équation

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty}(V) - x}{\tau_x}, \quad x \in \{m, h\}.$$

- Les courants I_{ion} peuvent être de deux natures différentes : transitoire si le courant s'inactive, ou persistante s'il ne s'inactive pas. Un courant transitoire est modélisé par l'équation

$$I_{ion,t}(V) = g_{ion} m_{ion}^a h_{ion}^b (V - E_{ion})$$

tandis qu'un courant persistant est modélisé par

$$I_{ion,p}(V) = g_{ion} m_{ion}^a (V - E_{ion}).$$

- La majorité des neurones de *C. elegans* transmettent l'information nerveuse à travers des potentiels gradués, excepté pour le neurone AWA qui est actuellement le seul, mis en évidence, à décharger des potentiels d'actions.
- Les potentiels d'actions ont toujours la même amplitude et la même forme quelles que soient la force, la durée et la forme du stimulus. Au contraire, la réponse des potentiels gradués est variable en fonction de l'intensité, de la durée et de la forme du stimulus. De plus, le potentiel d'action se termine spontanément même si le stimulus perdure, contrairement au potentiel gradué qui perdure.

Modélisation de la diversité neuronale de *C. elegans*

Sommaire

3.1	Motivation et structure du chapitre	58
3.2	Éléments d'optimisation pour l'estimation des paramètres des modèles de neurones	58
3.2.1	Principes généraux d'optimisation des modèles neuronaux	59
3.2.2	Algorithmes d'optimisation	60
3.2.3	Algorithme évolutionnaire	61
3.2.3.1	Algorithme à évolution différentielle	62
3.2.3.2	À propos du système de contraintes imposées	64
3.3	Modélisation des neurones RIM, AIY et AFD	64
3.3.1	Courants considérés dans les neurones RIM, AIY et AFD	64
3.3.2	Méthodologie	66
3.3.3	Résultats	68
3.4	Discussion sur les paramètres et leurs variabilités	70
3.5	Des implications en modélisation	72
3.6	Conclusion	75

*Les courants membranaires
dans la cellule abondent
et créent par leur danse
le rythme neuronal*

*Similaire à la mer
traversée d'ondes
de diverses fréquences
la matière cérébrale*

Albert Goldbeter, *Au coeur des rythmes du vivant. La vie oscillatoire.*

3.1 Motivation et structure du chapitre

En introduction était mentionné la difficulté à réaliser des enregistrements microscopiques des courants ioniques circulant dans les neurones du ver *C. elegans*, ceci s'expliquant par la taille relativement petite des neurones et la difficulté à disséquer un ver d'un millimètre de long (Goodman et al., 2012). En conséquence, nous n'avons que très peu d'information biophysique sur ses canaux, rendant ardu la construction de modèles à base de conductances adaptés à sa dynamique neuronale (Sarma et al., 2018). Pour les motivations et l'intérêt de l'existence de tels modèles, nous renvoyons à l'introduction de ce manuscrit. Le but de ce chapitre consiste ainsi : (i) à développer des modèles à base de conductance (ou modèle de type Hodgkin-Huxley) qui reproduisent le comportement des neurones RIM, AIY et AFD (Figure 3.1), représentatifs de sa diversité neuronale *non-spiking* actuelle, et (ii) à proposer une méthodologie permettant d'émettre des hypothèses sur l'existence et la nature des canaux ioniques dans chacun des neurones.

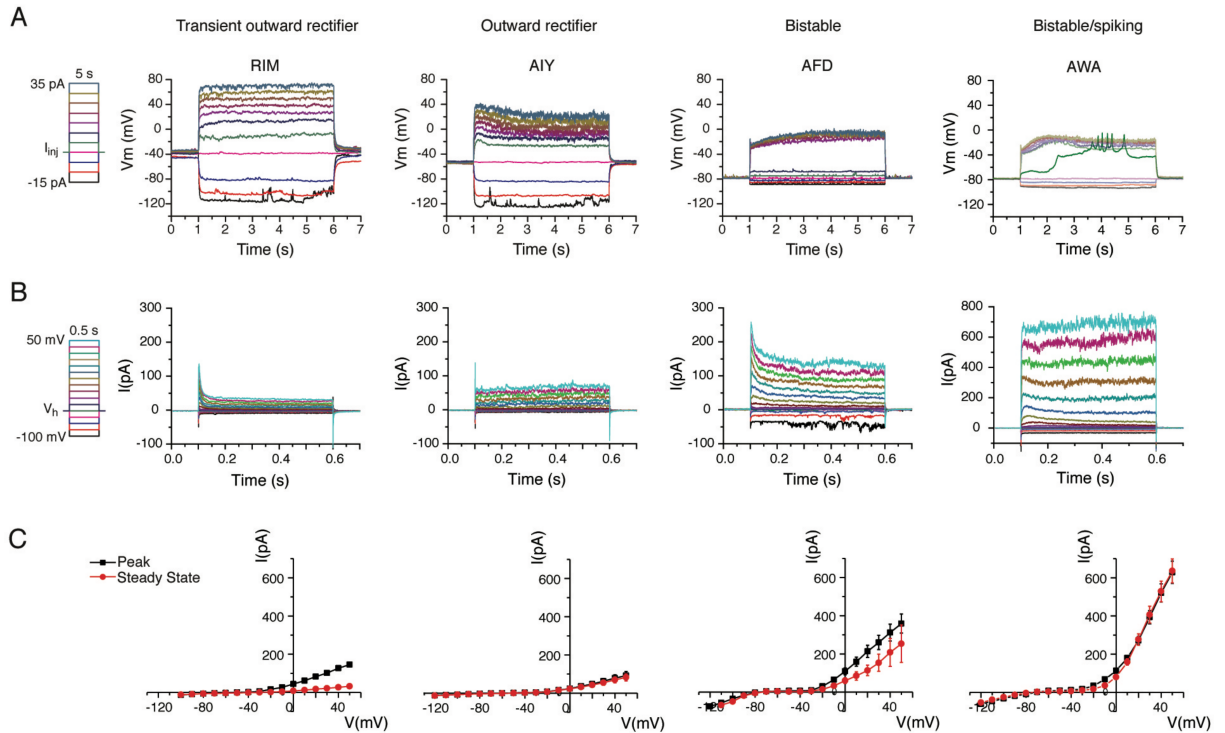


FIGURE 3.1 – Enregistrements *in vivo* de l'activité de quatre neurones représentatifs de la diversité neuronale actuelle du nématode *C. elegans*. (A) Evolution du potentiel membranaire durant 5 secondes pour une série de courants d'injections de -15pA à 35pA par pas de 5pA. (B) Evolution du courant ionique total pour des voltages fixés de -100mV à 50mV par pas de 10mV. (C) Courbes courant-voltage obtenues en moyennant plusieurs enregistrements voltage-clamp (RIM : $n = 3$; AIY : $n = 7$; AFD : $n = 3$). Le courant *peak* est la valeur maximum que prend le courant durant les 100 premiers millisecondes pour chaque voltage fixé. Le courant d'équilibre mesuré est la valeur du courant durant les 50 dernières millisecondes pour chaque pas de voltage. Cette figure a été reproduite de Liu et al. (2018) avec l'accord des auteurs.

3.2 Éléments d'optimisation pour l'estimation des paramètres des modèles de neurones

Dans cette section, nous présentons un ensemble d'éléments et d'outils généraux d'optimisation utilisés en neuroscience computationnelle pour la construction de modèles.

3.2.1 Principes généraux d'optimisation des modèles neuronaux

Dans cette partie, nous présentons succinctement quelques principes généraux en optimisation pour l'estimation des paramètres de modèles neuronaux. D'un point de vue général, l'optimisation consiste à minimiser ou maximiser une fonction de la forme

$$\begin{aligned} f &: \Theta \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R} \\ \theta &\mapsto f(\theta) \end{aligned} \quad (3.1)$$

Autrement dit, nous cherchons le ou les éléments θ_{opt} tels que

$$\begin{cases} \forall \theta \in \Theta, & f(\theta) > f(\theta_{opt}) & (\text{minimisation}) \\ \forall \theta \in \Theta, & f(\theta) < f(\theta_{opt}) & (\text{maximisation}) \end{cases}$$

Dans notre cas d'optimisation des modèles neuronaux, Θ désigne l'espace des paramètres de nos modèles que nous cherchons à estimer pour reproduire un signal de référence, tandis que $\theta \in \Theta$ est un point de cet espace, c'est-à-dire un jeu de paramètres. Nous cherchons donc à trouver le “meilleur” jeu de paramètres θ permettant à notre modèle de reproduire aussi fidèlement que possible un signal de référence souhaité. Ce dernier peut être d'une grande diversité : potentiels membranaires, courants totaux, courants unitaires, relations courant-voltage, relations conductance-voltage, etc. Une fois celui-ci sélectionné, en fonction de l'objectif poursuivi, il convient de choisir une fonction de coût de la forme (3.1) adaptée à ses caractéristiques. Cette fonction, aussi appelée *fonction objectif* ou *fonction erreur*, mesure la qualité des solutions θ : plus la valeur de cette fonction sera petite, mieux la solution reproduira les caractéristiques considérées du signal de référence. Le choix de la fonction de coût est très important car elle influence la qualité des solutions obtenues. En effet, supposons que le signal de référence soit une trace de voltage de neurone spiking (Figure 3.2).



FIGURE 3.2 – Exemple de solutions (en rouge) *vs.* données (en bleu) et de l'importance d'un choix pertinent de la fonction de coût. Soit θ_A la solution exhibée en **A**, et θ_B celle illustrée en **B**. Il est clair que le modèle associé à la solution θ_B reproduit plus fidèlement le comportement des spikes expérimentaux (en bleu) que celle associée à θ_A . En effet $V_{est}^{\theta_B}$ se veut seulement être une translation des données qu'elle cherche à approcher, tandis que $V_{est}^{\theta_A}$ est une droite constante égale au potentiel de repos n'exhibant aucun spike. Cependant, on a $f(\theta_A) < f(\theta_B)$, où f est l'erreur quadratique définie en (3.2), puisque $f(\theta_B) \approx 2f(\theta_A)$. Ainsi, d'après l'erreur quadratique, la solution θ_A serait une meilleure solution que θ_B , ce qui est grandement critiquable.

Considérons une fonction de coût de type *moindres carrés*, notée f , qui calcule la différence au carré entre les potentiels membranaires expérimentaux V_{exp} , et ceux associés à une solution

θ , notés V_{est}^θ , en un certain nombre de temps t . Elle prend la forme suivante :

$$f(\theta) = \sum_t (V_{exp}(t) - V_{est}^\theta(t))^2 \quad (3.2)$$

Supposons maintenant deux solutions, θ_A et θ_B , telles qu'illustrées en Figure 3.2 : une solution θ_A donnant une réponse constante égale au potentiel de repos du neurone et n'exhibant aucun spike (qui se veut donc être une mauvaise approximation du signal de référence), et une solution θ_B permettant de reproduire très fidèlement les caractéristiques des spikes, mais simplement translatées dans le temps (une telle solution se veut donc être relativement bonne). Néanmoins, θ_A aura une fonction de coût (3.2) plus petite que celle associée à la solution θ_B puisque $f(\theta_B) \approx 2f(\theta_A)$, de telle sorte que θ_A sera considérée par la fonction (3.2) comme étant une solution reproduisant plus fidèlement le signal de référence que θ_B , ce qui est hautement critiquable. Un tel exemple montre l'importance d'un choix pertinent de la fonction de coût.

Exemple d'estimation des paramètres d'un modèle à base de conductance. Nous décrivons, à travers un exemple, le processus d'estimation des paramètres afin de concrétiser ce que nous avons décrit précédemment. Supposons que le signal de référence que nous souhaitons reproduire soit l'évolution des potentiels membranaires pour un ensemble de stimuli. Pour ce faire, nous considérons le modèle $I_{Ca,p} + I_{K,p} + I_L$ défini comme suit :

$$\begin{cases} C\dot{V} = -g_{Ca}m_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_Km_K(V - E_K) - g_L(V - E_L) + I \\ m_{Ca}\dot{=} \frac{m_{Ca\infty}(V) - m_{Ca}}{\tau_{m_{Ca}}}, \quad m_{Ca\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_{Ca}} - V}{k_{m_{Ca}}}\right)\right)^{-1} \\ m_K\dot{=} \frac{m_{K\infty}(V) - m_K}{\tau_{m_K}}, \quad m_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_K} - V}{k_{m_K}}\right)\right)^{-1} \end{cases} \quad (3.3)$$

où les paramètres en rouge sont ceux que nous voulons estimer. On définit alors notre vecteur θ les contenant tous, comme suit :

$$\theta = [g_{Ca} \ g_K \ g_L \ E_{Ca} \ E_K \ E_L \ V_{1/2}^{m_{Ca}} \ V_{1/2}^{m_K} \ k_{m_{Ca}} \ k_{m_K} \ \tau_{m_{Ca}} \ \tau_{m_K} \ C]$$

Ainsi, le problème revient à trouver les meilleures valeurs de paramètres telles que θ minimise une fonction coût f adaptée aux caractéristiques du signal de référence. S'impose alors le choix d'une méthode d'optimisation qui assure l'obtention d'une solution θ acceptable en un temps raisonnable. La section suivante a pour but de présenter les méthodes d'optimisation et d'en sélectionner une que nous exploitons dans la suite du manuscrit.

3.2.2 Algorithmes d'optimisation

Nous pouvons distinguer deux grandes catégories d'algorithmes d'optimisation :

- Les algorithmes *locaux* qui nécessitent d'avoir une idée assez précise de l'intervalle de valeur dans lequel chercher les paramètres. Autrement dit, nous devons initialiser les valeurs de nos paramètres assez proches des valeurs optimales recherchées, auquel cas l'algorithme risque de converger vers un minimum local pour lequel les paramètres associés ne seront pas optimaux, et la solution obtenue de mauvaise qualité.
Exemples d'algorithmes locaux : descente de gradient, polynôme entrée-sortie, algorithme de Levenberg-Marquardt, MADS...
- Les algorithmes *globaux* qui ne nécessitent pas de connaître précisément l'intervalle de valeurs dans lequel les paramètres seront recherchés. En effet, ce type de méthodes ne s'arrêtent pas lorsqu'un minimum local a été atteint, et sont capables de s'en échapper pour

poursuivre l'exploration de l'espace de recherche des paramètres. Ceux-ci sont donc pertinents dans le cas où nous avons peu ou pas assez de connaissances sur les données à fitter. Exemples d'algorithmes globaux : algorithme génétique, algorithme à évolution différentielle, recuit simulé, algorithme par essaim particulaire...

Comparaison de la performance des algorithmes d'optimisations sur les modèles de neurones. De nombreux travaux se sont employés à comparer différents algorithmes d'optimisations utilisés dans le cadre de l'estimation des paramètres des modèles neuronaux au sens large :

- Vanier et Bower (1999) comparent quatre algorithmes, trois étant globaux et un local, pour une même fonction coût sur 5 modèles de neurones différents (de 3 à 23 paramètres). Ici, nous reprenons une partie du résumé des résultats décrits par Buhry (2010) : (i) le gradient conjugué (algorithme local) atteint toujours le minimum local le plus proche dans l'espace des paramètres et ne peut en sortir, (ii) les algorithmes génétiques et le recuit simulé fournissent les meilleurs résultats sur tous les modèles testés, (iii) pour les modèles avec un petit nombre de paramètres (4 et 8) et dans lesquels seules les conductances maximales sont estimées, le recuit simulé est meilleur en terme de minimisation de fonction coût et de temps de convergence, (iv) lorsque le nombre de paramètres est grand et qu'ils sont fortement indépendants les uns des autres (ce qui n'est pas le cas lorsque tous les paramètres du modèle sont à estimer), les algorithmes génétiques montrent leur supériorité en ce qui concerne à la fois la qualité de la solution et le nombre d'itérations nécessaires à la convergence.
- Pettinen et al. (2006, 2007) comparent 12 algorithmes différents, parmi lesquels 7 sont des algorithmes locaux déterministes et 5 globaux stochastiques, pour estimer un ensemble de 20 paramètres d'un système EDO de dimension 10. Leur conclusion est que les méthodes globales stochastiques obtiennent toujours de meilleurs résultats que celles déterministes locales.
- Buhry et al. (2009, 2011) comparent la performance de différentes méthodes globales stochastiques pour l'estimation des paramètres des canaux ioniques I_{Na} et I_K du modèle de Hodgkin et Huxley (1952). L'algorithme à évolution différentielle s'y montre supérieur à l'algorithme génétique, le recuit simulé, et l'algorithme par essaim particulaire en termes de vitesse de convergence, de temps de simulation, et de minimisation de fonction coût.

Ainsi, les méthodes globales stochastiques, en particulier les algorithmes évolutionnaires desquels l'algorithme génétique et l'algorithme à évolution différentielle font partie, obtiennent de meilleurs résultats que les autres méthodes, en particulier celles dites déterministes locales. Fort de ce fait, présentons maintenant les algorithmes évolutionnaires.

3.2.3 Algorithme évolutionnaire

Nous définissons à la Table 3.1 la terminologie usuellement utilisée en optimisation et calcul évolutionnaire. Dans la suite nous utiliserons ces termes indifféremment.

Les algorithmes évolutionnaires appartiennent à une famille d'algorithmes qui s'inspire (librement) des principes d'évolution darwinienne des populations biologiques pour résoudre un problème d'optimisation donné. Ils manipulent des populations de solutions θ qui vont évoluer selon deux opérations : la *mutation* et le *crossover*. L'idée est que plus un individu a une *fitness* adapté au problème (*i.e.* une fonction coût petite), plus il a de chance de transmettre ses gènes à ses descendants. Plus spécifiquement, ils cherchent à optimiser *itérativement* un problème en essayant d'améliorer un ensemble de NP solutions potentielles θ , appelées individus, initialisés uniformément aléatoirement à l'intérieur d'un intervalle de valeur fixé par l'expérimentateur. L'évolution de ces individus vers un optimum se réalise alors à travers les opérations de mutation et de crossover, qui diffèrent selon les algorithmes évolutionnaires considérés.

Mathématiques	Calcul évolutionnaire	Optimisation numérique
ensemble $A \subset \mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^D$	population de N individus	ensemble de solutions candidates
vecteur de paramètres de taille D	individu, descendance, parent	solution candidate, variable de décision, variable objet
un élément du vecteur de paramètres	un gène	un paramètre
fonction $f : A \mapsto \mathbb{R}$ à minimiser	fonction d'adaptation (fitness)	fonction objectif, fonction de coût, fonction erreur
itération	génération	itération

TABLE 3.1 – Terminologie des algorithmes évolutionnaires. Reproduit de [Buhry \(2010\)](#).

De très nombreux travaux de modélisation en neuroscience computationnelle ont exploité les algorithmes évolutionnaires pour estimer les paramètres de leurs modèles, avec succès ([Druckmann et al., 2007](#); [Markram et al., 2015](#); [Masoli et al., 2017](#); [Gouwens et al., 2018](#); [Venkadesh et al., 2018](#); [Alonso et Marder, 2019](#); [Nicoletti et al., 2019](#); [Marín et al., 2020](#)). En particulier, parmi les algorithmes évolutionnaires, nous mettons en évidence en Section 3.2.2 que l'algorithme à évolution différentielle était plus performant que l'algorithme génétique, le recuit simulé, et l'algorithme par essaim particulaire en termes de vitesse de convergence, de temps de simulation, et de minimisation de fonction de coût ([Buhry et al., 2009, 2011](#)). Ainsi, nous sélectionnons l'algorithme à évolution différentielle, que nous décrivons dans la section suivante, comme méthode d'optimisation tout au long de ce manuscrit et de nos travaux.

3.2.3.1 Algorithme à évolution différentielle

Nous décrivons dans cette section l'algorithme à évolution différentielle proposée par [Storn et Price \(1997\)](#), en adoptant les notations utilisées par les auteurs. Nous décrivons schématiquement en Figure 3.3 le principe de l'algorithme à évolution différentielle et, dans ce qui suit, ses différentes étapes sous une forme formelle et mathématisée.

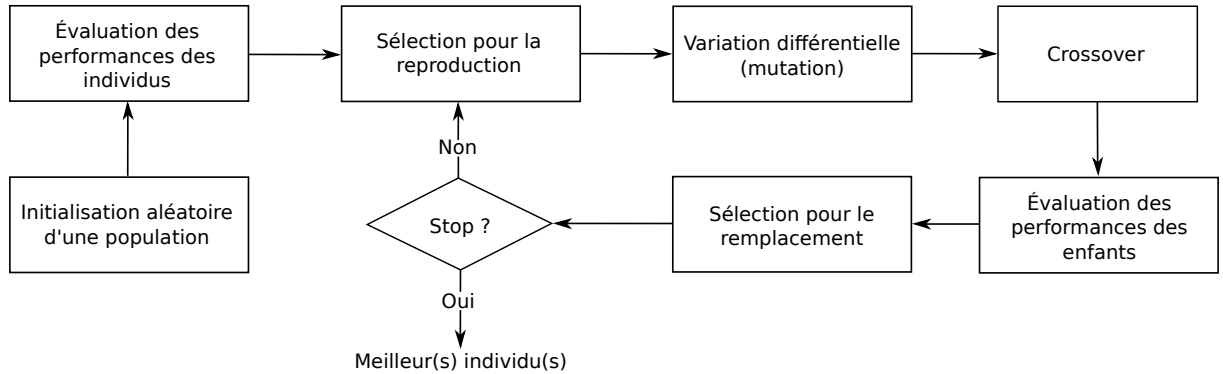


FIGURE 3.3 – Principe de l'algorithme à évolution différentielle.

Étape 1 : Initialisation de la population

L'algorithme à évolution différentielle, comme tout autre algorithme évolutionnaire, génère aléatoirement une population initiale de NP individus de taille D , où NP et D sont deux paramètres fixés par l'expérimentateur. La valeur des gènes de chacun des individus est uniformément tirée dans un intervalle de valeur qu'on aura fixé. On note respectivement x_{min} et x_{max} le vecteur contenant les bornes inférieures et supérieures de ces dits intervalles. Enfin on définit

$$x_G^i(j), \quad i = 1, \dots, NP \quad \text{et} \quad j = 1, \dots, D$$

comme étant le gène j du $i^{\text{ème}}$ individu de la génération G (confondue avec le nombre d'itération de notre algorithme)

Étape 2 : Construction de la génération suivante

Étape 2.1 : Variation différentielle (Mutation)

L'algorithme à évolution différentielle génère une nouvelle génération d'individus mutants i , notés v_{G+1}^i , de la manière suivante : on tire uniformément aléatoirement trois entiers $r1, r2, r3 \in \{1, \dots, NP\}$ tels que $r1 \neq r2 \neq r3 \neq i$ et on génère alors un nouvel individu i en réalisant le calcul suivant basé sur les individus de la génération précédente :

$$v_{G+1}^i = x_G^{r1} + F \cdot (x_G^{r2} - x_G^{r3}), \quad i = 1, \dots, NP \quad (3.4)$$

où $F \in [0, 2]$ est couramment fixé à 0.5.

On impose ici les contraintes sur chaque gène de chacun des individus. Pour tout $j = 1, \dots, D$, $i = 1, \dots, NP$

$$v_{G+1}^i(j) = \begin{cases} x_{max}(j) & \text{si } v_{G+1}^i(j) > x_{max}(j) \\ x_{min}(j) & \text{si } v_{G+1}^i(j) < x_{min}(j) \end{cases}$$

Étape 2.2 : Crossover

Dans le but d'augmenter la diversité des individus, nous introduisons du *crossover* qui permet à un individu u_{G+1}^i d'hériter des gènes de l'individu mutant v_{G+1}^i avec la probabilité CR où $CR \in [0, 1]$ est couramment fixé à 0.9. Ainsi le nouveau vecteur

$$u_{G+1}^i = (u_{G+1}^i(1), u_{G+1}^i(2), \dots, u_{G+1}^i(D)) \quad (3.5)$$

est formé selon la procédure suivante : $\forall i = 1, \dots, NP, j = 1, \dots, D$,

$$u_{G+1}^i(j) = \begin{cases} v_{G+1}^i(j) & \text{si } \rho < CR \\ x_G^i(j) & \text{sinon} \end{cases} \quad (3.6)$$

où ρ est un nombre tiré selon la loi uniforme $\mathcal{U}(0, 1)$. Ce nouvel individu u est dénommé *individu test*.

Étape 2.3 : Sélection

Il convient maintenant de décider si ce nouvel individu u_{G+1}^i fera partie de la génération $G + 1$. Pour cela on compare la fonction coût de ce dernier avec celle du vecteur x_G^i :

$$x_{G+1}^i = \begin{cases} u_{G+1}^i & \text{si } c(u_{G+1}^i) \leq c(x_G^i) \\ x_G^i & \text{sinon} \end{cases}$$

où la fonction c est la fonction coût de la forme

$$c(p) = \sum_t \sum_{stim} (V_{est}^p(stim, t) - V_{ref}(stim, t))^2 = \sum_{stim} \sum_t (V_{est}^p(stim, t) - V_{ref}(stim, t))^2$$

Toutes les solutions x_G de la population courante doivent servir au moins une fois dans la procédure (3.6).

3.2.3.2 À propos du système de contraintes imposées

Durant le processus évolutif de l'algorithme, lorsqu'un nouvel individu généré contient des paramètres qui excèdent les bornes fixées à priori, plusieurs techniques existent pour lui permettre de rester contenu à l'intérieur de celles-ci. Pour notre part, lorsqu'un paramètre viole une borne, nous le réinitialisons à la valeur de cette dernière, comme effectué par [Robič et Filipič \(2005\)](#) ou [Brest et al. \(2006\)](#). De cette manière, l'altération de son génome est minimal. D'autres stratégies régulièrement employées peuvent consister à (i) réinitialiser le paramètre de manière *aléatoire* dans son intervalle de valeur, (ii) ignorer le nouvel individu violant les bornes et en générer un nouveau jusqu'à ce qu'il soit acceptable, (iii) assigner une fonction coût arbitrairement grande pour que ce nouvel individu ne puisse être sélectionné dans la génération suivante. Toutes ces techniques ont un défaut majeur. En effet, si l'optimum se situe proche d'une borne, l'algorithme peut peiner à converger vers celui-ci puisque générer une solution (obtenue à partir de l'opérateur *mutation* (3.4)) qui ne viole pas la borne autour de laquelle il se situe peut être hautement improbable. De plus, dans notre cas, nous savons que certains paramètres, comme par exemple les conductances maximales, vont se situer proches des bornes inférieures (proches de 0). En effet, les neurones *non-spikings* ont des conductances maximales relativement faible comparées aux neurones spikings ([Roberts et Bush, 1981](#)).

3.3 Modélisation des neurones RIM, AIY et AFD

Cette section a pour but la détermination de modèles à base de conductance adaptés à la dynamique des voltages des neurones RIM, AIY et AFD (Figure 3.1). De plus, une méthodologie est présentée à partir de laquelle une série d'hypothèses sur l'existence et la nature des courants ioniques dans chacun d'eux est formulée.

3.3.1 Courants considérés dans les neurones RIM, AIY et AFD

Les courants potentiellement présents dans la membrane cellulaire des neurones de *C. elegans* que nous considérerons sont déterminés à partir des travaux suivant :

- [Goodman et al. \(1998\)](#) montre que le courant sortant chez les neurones de *C. elegans* est principalement dû à des canaux ioniques potassiques voltage-dépendants I_K . De plus, le séquençage de son génome révèle environ 70 gènes codant pour des canaux potassiques ([Bargmann, 1998](#); [Salkoff et al., 2005](#)), un nombre surprenamment grand pour son nombre relativement petit de neurones ;
- [Clark et al. \(2006\)](#) et [Chalasani et al. \(2007\)](#) montrent l'existence de courant calcique I_{Ca} chez AIY et AFD, tandis que [Piggott et al. \(2011\)](#), [Zheng et al. \(2012\)](#), [Gordus et al. \(2015\)](#) l'ont montré chez RIM. De plus, le courant calcium a été reporté dans plusieurs autres neurones, tels que AWA ([Liu et al., 2018](#)), AWC ([Gordus et al., 2015](#)), ASER ([Goodman et al., 1998](#); [Kuramochi et Doi, 2017](#)), AIB ([Chalasani et al., 2007](#); [Gordus et al., 2015](#)), AVA ([Piggott et al., 2011](#); [Zheng et al., 2012](#); [Gordus et al., 2015](#)) ou RIA ([Hendricks et al., 2012](#)) ;
- Un courant de fuite des ions chlorides I_L est considéré comme dans [Liu et al. \(2018\)](#) et [Nicoletti et al. \(2019\)](#). Ces derniers montrent que I_L joue un rôle important dans le comportement des neurones AWC et RMD ;
- Le séquençage du génome de *C. elegans* révèle une absence de gènes codant pour des canaux sodiques voltage-dépendants I_{Na} ([Bargmann, 1998](#)) ;
- Les courbes courants-voltages pour des hyperpolarisations sont caractéristiques de l'existence d'un courant potassique à rectification entrante, noté I_{Kir} (Figure 3.4). De plus, la présence du courant I_{Kir} a été expérimentalement confirmée chez AWA ([Liu et al., 2018](#)) et HSN ([Emtage et al., 2012](#)). Enfin, il existe trois gènes codant pour des courants I_{Kir}

(Bargmann, 1998) qui sont largement exprimés dans de multiples neurones sensoriels de la queue, de nombreux neurones non identifiés de la queue et de la tête, des neurones du ganglion antérieur, et différents types de neurones sensoriels (Wojtovich et al., 2012).

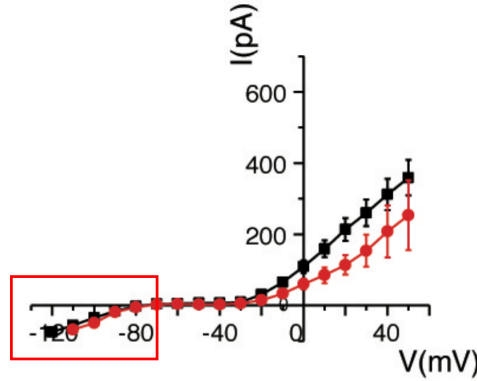


FIGURE 3.4 – Courbe I-V expérimental du neurone AFD. Le rectangle rouge indique le lieu de la présence potentielle d'un courant I_{Kir} , caractérisé par des flux d'ions potassiques entrant sous des hyperpolarisations. En effet, pour des voltages environ inférieurs à $-80mV$ (le neurone devient hyperpolarisé pour ces voltages) le courant devient entrant (caractérisé par un courant négatif).

Ainsi, les courants voltage-dépendants I_K , I_{Ca} et I_{Kir} sont l'ensemble des courants qui peuvent potentiellement être inclus dans la membrane cellulaire, ainsi que le courant passif I_L . Nous rappelons et présentons l'expression mathématique que prenne chacun de ces courants.

Courant potassique et calcique. Comme expliqué en Section 2.6, le courant potassique I_K et calcique I_{Ca} peuvent être de deux natures différentes :

1. persistante (noté $I_{ion,p}$, où $ion \in \{K, Ca\}$), c'est-à-dire que le courant ne s'inactive pas et prend ainsi la forme

$$I_{ion,p} = g_{ion}m_{ion}(V - E_{ion}).$$

2. transitoire (noté $I_{ion,t}$, où $ion \in \{K, Ca\}$), signifiant que le courant s'inactive et prend donc la forme

$$I_{ion,t} = g_{ion}m_{ion}h_{ion}(V - E_{ion}).$$

Les enregistrements du courant ionique total montrés en Figure 3.1.C nous informent sur la nature du courant ionique potassique I_K . En effet, nous pouvons constater pour RIM et AFD que le courant sortant (courant supérieur à 0) s'inactive, de telle sorte que leurs courants potassiques seront considérés transitoire ($I_{K,t}$). À l'inverse, le courant sortant chez AIY ne s'inactive pas et sera donc considéré persistant ($I_{K,p}$). Le même raisonnement ne peut être entrepris pour identifier la nature du courant calcique à cause des possibles interactions survenant avec les différents courants entrants I_L et I_{Kir} . Ainsi, nous devons considérer et tester les deux possibilités ($I_{Ca,t}$ et $I_{Ca,p}$) afin de déterminer lequel des deux courants notre méthode in-silico sélectionne. Nous résumons à la Table 3.2 le raisonnement tenu ci-dessus.

Neurones	RIM et AFD	AIY
Courant potassique I_K	Persistant	Transitoire
Courant calcique I_{Ca}	Non identifié	Non identifié

TABLE 3.2 – Nature des courants potassiques I_K et calcique I_{Ca} pour RIM, AIY et AFD.

Courant de fuite I_L et courant à rectification entrante I_{Kir} . On rappelle que le courant de fuite I_L , à conductance constante, est donné par

$$I_L = g_L(V - E_L).$$

Le courant à rectification entrante I_{Kir} s'active sous des hyperpolarisations et s'inactive par des dépolarisations (Hibino et al., 2010). En un sens mathématique (voir Izhikevich (2007) ou Ermentrout et Terman (2010)), cela se traduit par $a = 0$ dans l'équation $I_{ion} = g_{ion}m_{ion}^a h_{ion}^b(V - E_{ion})$ de telle sorte que I_{Kir} est inactivé sous dépolarisation ($h_{Kir} \rightarrow 0$) et désinactivé par des hyperpolarisations ($h_{Kir} \rightarrow 1$). De plus, comme il existe d'après Izhikevich (2007) des évidences biophysiques montrant que la cinétique de ce courant est pratiquement instantanée (*i.e.* $\tau_{Kir} \ll 1$) nous pouvons considérer $h_{Kir} = h_{Kir\infty}(V)$. Ainsi, ce courant peut être modélisé par

$$I_{Kir} = g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K)$$

où

$$h_{Kir\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{h_{Kir}} - V}{k_{h_{Kir}}}\right)}$$

Nous faisons alors face à un problème combinatoire dans lequel nous voulons déterminer quelle combinaison de courants permet d'obtenir le meilleur fittage des données expérimentales de la Figure 3.1. Les modèles que nous testerons sont résumés à la Table 3.3.

RIM et AFD	AIY
$I_{K,t} + I_L$	$I_{K,p} + I_L$
$I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$	$I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$
$I_{Ca,t} + I_{K,t} + I_L$	$I_{Ca,t} + I_{K,p} + I_L$
$I_{Ca,p} + I_{K,t} + I_L$	$I_{Ca,p} + I_{K,p} + I_L$
$I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$	$I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$
$I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$	$I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$

TABLE 3.3 – Ensemble des modèles possibles pour chacun des neurones, qui seront testés et classés.

3.3.2 Méthodologie

La sélection d'un modèle parmi l'ensemble proposé à la Table 3.3 repose sur l'estimation des paramètres de chacun d'eux. Le signal de référence considéré est l'évolution des potentiels membranaires (Figure 3.1.A). Pour ce faire, nous utilisons l'algorithme à évolution différentielle comme expliqué et décrit précédemment (Section 3.2.3.1), et nous définissons la fonction coût utilisée.

Fonction de coût. Les réponses neuronales de neurones *non-spikings* présentent des caractéristiques relativement simples (contrairement, par exemple, à un comportement oscillatoire pour lequel de nombreuses caractéristiques sont nécessaires à prendre en compte). Nous considérons ainsi simplement une fonction de coût de type *moindre carré* de la forme

$$f_V(\theta) = \frac{1}{N} \sum_t (V_{exp}(I, t) - V_\theta(I, t))^2 \quad (3.7)$$

où $V_{exp}(I, t)$ sont les voltages *expérimentaux* montrés en Figure 3.1.A et $V_\theta(I, t)$ les voltages *estimés* par le modèle ; $t \in [0, 50ds]$ est le temps biologique considéré où $\Delta t = 0.004ds$; $N = 12500$ est le nombre de points de données, et I correspond aux stimuli successifs appliqués au neurone, allant de -15pA jusqu'à 35pA par pas de 5pA. Le vecteur θ contient tous les paramètres du modèle, où leurs bornes respectives sont décrites à la Table 3.4.

Les conditions initiales considérées comme paramètres à estimer. Nous mettons bien en évidence que les conditions initiales m_0 et h_0 du système sont considérées comme des paramètres à estimer au même titre que les autres. Il est important de ne pas les fixer *a priori*, en particulier pour les systèmes multistables (système possédant plusieurs états d'équilibres stables), comme pour le neurone AFD qui en possède deux. Pour de tels systèmes, la convergence vers l'un des états aux dépens des autres dépend de ses conditions initiales. Une mauvaise initialisation du système pourrait donc entraîner l'incapacité du système à fitter les données. Ainsi, en considérant m_0 et h_0 comme des paramètres libres à estimer, l'algorithme peut s'échapper des mauvaises régions dans l'espace des solutions qui sont dues à un mauvais choix des conditions initiales, et permettre ainsi la convergence de l'algorithme vers un optimum global.

Paramètres	Valeur minimum	Valeur maximum
$g_{Ca}, g_{Kir}, g_K, g_L$	$0nS$	$50nS$
E_{Ca}	20mV	150mV
E_K	-100mV	0mV
E_L	-80mV	30mV
$V_{1/2}^m, V_{1/2}^h, V_{1/2}^{Kir}$	-90mV	0mV
k_m	0mV	30mV
k_h, k_{Kir}	-30mV	0mV
τ_m, τ_h	0ds	15ds
x_m^0, x_h^0	0	1
C	0	10

TABLE 3.4 – Borne des paramètres, fixées à partir de Wicks et al. (1996), Izhikevich (2007) et Liu et al. (2018).

Processus pour sélectionner un modèle. Nous déterminions à la Table 3.3 une liste de modèles pouvant décrire la dynamique de chacun des neurones. Cette section propose une méthodologie *in silico* basée sur l'estimation de leurs paramètres pour déterminer lequel reproduit le plus fidèlement les voltages expérimentaux dépeints en Figure 3.1. La méthodologie proposée consiste en trois étapes :

- **Étape 1** : Estimation des paramètres.
Procédure : 50 lancements de l'algorithme à évolution différentielle décrit en Section 3.2.3.1 sont effectués, dû à sa nature stochastique, pour chacun des modèles et neurones listés en Table 3.3.
Input : 18 modèles possibles (3 neurones $\times$ 6 modèles par neurones).
Output : 50 paramétrisations possibles par modèle (900 au total).
- **Étape 2** : Classement des modèles.
Procédure : Le test statistique de Wittkowski (1988) est conduit dans le but de produire un classement des 6 modèles pour chaque neurone.
Input : 6 modèles par neurone $\times$ 50 paramétrisations par modèle.
Output : Les six modèles sont classés du meilleur au moins bon.
- **Étape 3** : Sélection du meilleur modèle.
Procédure : Préférentiellement, le modèle ayant le meilleur classement est sélectionné. Cependant, dans le cas où aucune différence statistique n'est établie entre celui-ci et d'autres modèles (selon le test de Wilcoxon (1992)), nous utilisons la mesure de performance *peak* (Eiben et al., 2003) comme critère de sélection du modèle, *i.e.* sélection de la paramétrisation donnant la plus petite fonction coût.
- **Étape 1** : Estimation des paramètres.
Procédure : 50 lancements de l'algorithme à évolution différentielle sont effectués pour

chacun des modèles

Input : 18 modèles possibles (3 neurones $\times$ 6 modèles par neurones).

Output : 50 paramétrisations possibles par modèle (900 au total).

- **Étape 2** : Classement des modèles.

Procédure : Le test statistique de [Wittkowski \(1988\)](#) est conduit dans le but de produire un classement des 6 modèles pour chaque neurone.

Input : 6 modèles par neurone $\times$ 50 paramétrisations par modèle.

Output : Les six modèles sont classés du meilleur au moins bon.

- **Étape 3** : Sélection du meilleur modèle.

Procédure : Préférentiellement, le modèle ayant le meilleur classement est sélectionné. Cependant, dans le cas où aucune différence statistique est établie entre celui-ci et d'autres modèles (selon le test de [Wilcoxon \(1992\)](#)), nous utilisons la mesure de performance *peak* ([Eiben et al., 2003](#)) comme critère de sélection du modèle, *i.e.* sélection de la paramétrisation donnant la plus petite fonction coût.

L'étape 1 de notre méthodologie nécessite le lancement de 900 simulations, une simulation durant entre 16 et 72 heures en fonction de la complexité du modèle. Afin d'en réduire le temps de calcul, nous avons procédé à la parallélisation des simulations, réalisée par Thibaut Démare du laboratoire d'informatique du Havre. Disposant de 50 cores, nous avons pu lancer 50 exécutions différentes de l'algorithme en même temps, ce qui a permis de considérablement réduire le temps de calcul.

3.3.3 Résultats

Après avoir conduit les 900 simulations pour l'ensemble des modèles, nous classons les modèles suivant le test de Wittkowski (Table 3.5) et nous comparons statistiquement deux à deux la performance de chacun des modèles en Figure 3.5.

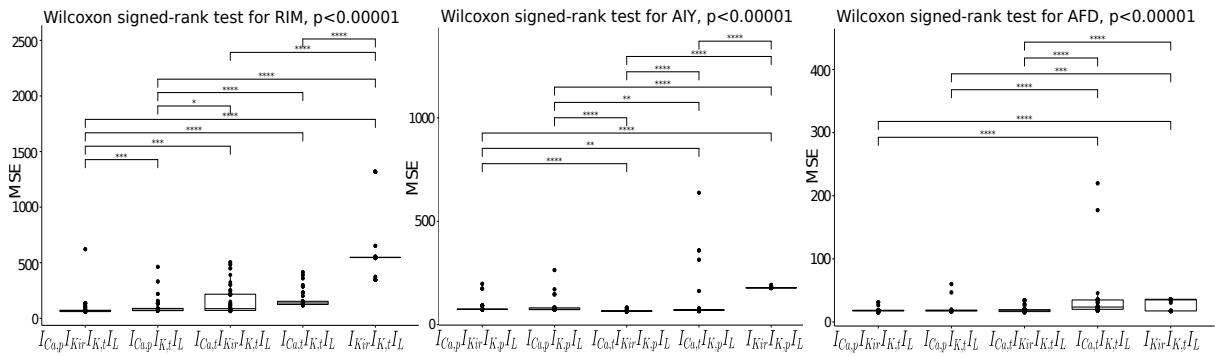


FIGURE 3.5 – Comparaisons statistiques des modèles deux-à-deux via le test de Wilcoxon.

Avant toute chose, nous pouvons noter qu'aucun des modèles ne donnent une valeur de la MSE proche de zéro (une MSE égal à zéro signifierait que le modèle reproduit parfaitement les données expérimentales). Cela peut être expliqué par la nature bruitée des données expérimentales comme observé en Figure 3.1. Ainsi, à chaque pas de temps d'évaluation de la fonction coût, une petite erreur au carré entre la donnée expérimentale et la solution du modèle sera ajoutée, expliquant les valeurs finales relativement élevées des MSE.

D'après la Figure 3.5 et la Table 3.5, nous pouvons émettre une série d'hypothèses sur la nature des courants ioniques de chacun des neurones :

- **Hypothèses sur le neurone RIM.** En première observation, la présence du courant calcium joue un rôle déterminant dans l'amélioration de la qualité du fitting, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux de [Piggott et al. \(2011\)](#), [Zheng et al. \(2012\)](#) et [Gordus et al. \(2015\)](#) qui montrent l'existence d'un courant calcique dans le neurone RIM.

Neurones Modèles	RIM	AIY	AFD
$I_{K,t} + I_L$	5.9 ^{(654.7)*}	/	6 ^{(57.6)*}
$I_{K,p} + I_L$	/	5.8 ^{(181.6)*}	/
$I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$	5.0 ^{(345.7)*}	/	3.7 ^{(17.1)*}
$I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$	/	5.0 ^{(177.1)*}	/
$I_{Ca,t} + I_{K,t} + I_L$	3.5 ^{(115.9)*}	/	4.1 ^{(17.5)*}
$I_{Ca,t} + I_{K,p} + I_L$	/	2.4 ^{(65.5)*}	/
$I_{Ca,p} + I_{K,t} + I_L$	2.2 ^{(69.1)*}	/	2.5 ^(16.2)
$I_{Ca,p} + I_{K,p} + I_L$	/	3.3 ^{(72.7)*}	/
$I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$	2.8 ^{(64.4)*}	/	2.5 ^(15.1)
$I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$	/	<u>1.2^(63.3)</u>	/
$I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$	<u>1.6^(59.5)</u>	/	<u>2.3^(15.0)</u>
$I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$	/	3.3 ^{(72.3)*}	/

TABLE 3.5 – Résultat du classement moyen obtenu via le test de Wittkowski. Le modèle sélectionné, apparaissant en **gras souligné**, a été obtenu selon la méthodologie décrite ci-dessus. En parenthèse sont donnés les résultats de la meilleure fonction coût (minimum de la MSE) pour chacun des modèles. Le * signifie que le modèle est significativement différent de celui sélectionné (après comparaison via le test de Wilcoxon).

Nous pouvons plus précisément supposer la nature persistante du courant calcique ($I_{Ca,p}$) puisque les modèles $I_{Ca,p} + I_{K,t} + I_L$ (rang=2.2) et $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ (rang=1.6) sont respectivement significativement différents des modèles $I_{Ca,t} + I_{K,t} + I_L$ (rang=3.5) et $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ (rang=3.5). En effet, la seule différence entre les modèles se situe au niveau de la nature du courant calcique (transitoire vs. persistant). De plus, le modèle $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ (rang=1.6) est statistiquement différent de $I_{Ca,p} + I_{K,t} + I_L$ (rang=2.2), ce qui suggère la présence d'un courant I_{Kir} dans RIM.

- **Hypothèses sur le neurone AIY.** Les modèles $I_{Ca,t} + I_{K,t} + I_L$ (rang=2.4) et $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ (rang=1.2) sont respectivement significativement différents des modèles $I_{Ca,p} + I_{K,p} + I_L$ (rang=3.3) et $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$ (rang=3.3), suggérant la présence d'un courant calcique transitoire ($I_{Ca,t}$) dans AIY. Une telle hypothèse est cohérente avec les observations expérimentales de [Clark et al. \(2006\)](#) montrant la présence de ce type de courant dans l'axone de AIY. D'autre part, le modèle $I_{Ca,t} + I_{K,p} + I_L$ (rang=2.4) est statistiquement différent du modèle $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$ (rang=1.2), ce qui suggère la présence du courant I_{Kir} chez AIY.
- **Hypothèses sur le neurone AFD.** Les résultats suggèrent l'existence d'un courant calcium, consistant avec [Clark et al. \(2006\)](#). En particulier, le courant calcium peut être supposé de type persistant ($I_{Ca,p}$) du fait que les modèles $I_{Ca,p} + I_{K,t} + I_L$ (rang=2.5) et $I_{Ca,t} + I_{K,t} + I_L$ sont significativement différents. Nous pouvons aussi, comme pour les autres neurones, supposer l'existence d'un courant potassium à rectification entrante (I_{Kir}) puisque les modèles $I_{Ca,t} + I_{K,t} + I_L$ (rang=4.1) et $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ (rang=2.5) sont statistiquement différents.

Nous récapitulons l'ensemble des hypothèses émises sur les trois neurones à la Table 3.6.

Nous pouvons désormais procéder à la selection du modèle pour chacun des neurones. Les modèles sélectionnés à partir de la méthodologie décrite ci-dessus sont les modèles $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ pour RIM et AFD, et $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$ pour AIY. Chacun des modèles montrent une forte cohérence avec les évidences expérimentales publiées à ce jour, comme décrit précédemment. Nous montrons en Figure 3.6 l'évolution du potentiel membranaire expérimental contre les modèles sélectionnés. Nous pouvons observer que les données expérimentales sont reproduites

Courants \ Neurones	RIM	AIY	AFD
$I_{Ca,p}$	✓	×	✓
$I_{Ca,t}$	×	✓	×
I_{Kir}	✓	✓	✓

TABLE 3.6 – Résumé des hypothèses générées sur l’existence et la nature des courants ioniques pour les neurones RIM, AIY et AFD. En particulier, nous pouvons supposer un courant calcique de type persistant ($I_{Ca,p}$) pour RIM et AFD, transitoire ($I_{Ca,t}$) chez AIY, et un courant potassique à rectification entrante (I_{Kir}) pour les trois neurones.

pour chacun des courants d’injections considérés, et ce pour tous les temps.

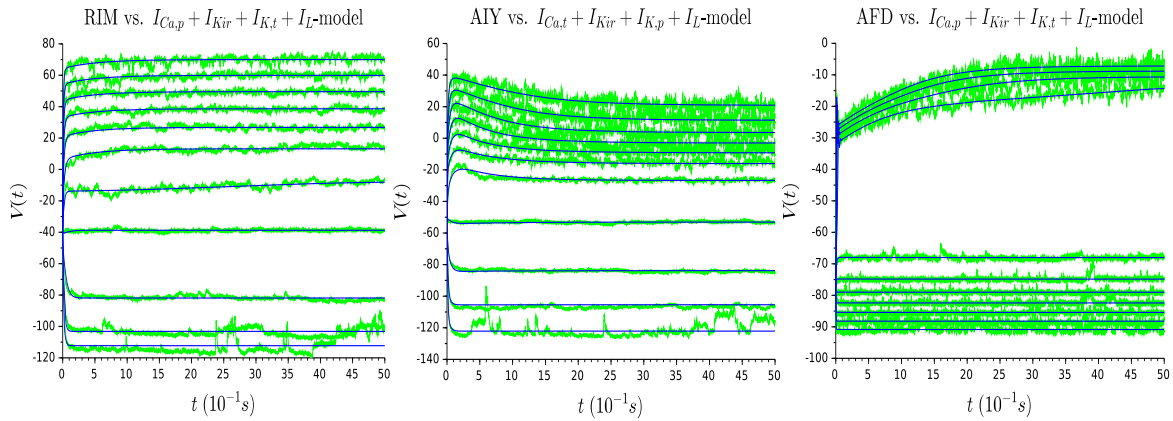


FIGURE 3.6 – Évolution du potentiel membranaire pour une série de courant d’injections de -15pA à 35pA par pas de 5pA. Les données expérimentales (représentées en vert) et les solutions des modèles sélectionnés (représentées en bleu) se superposent pour les mêmes valeurs de courants d’injections.

3.4 Discussion sur les paramètres et leurs variabilités

Dans cette section, nous évaluons la variabilité des paramètres des 15 meilleures solutions pour chacun des modèles sélectionnés. Pour ce faire, nous représentons en Figure 3.7 la distribution des valeurs de paramètres en utilisant les diagrammes en boîte. Plusieurs observations peuvent être énoncées :

- Les conductances maximales sont les paramètres renseignant la densité des canaux dans la membrane cellulaire. Une valeur relativement petite indiquera une faible densité, tandis qu’une grande valeur une forte densité. Nous pouvons noter, en première observation, les valeurs relativement petites qu’elles prennent (Figure 3.7). Cela est en accord avec de nombreuses observations expérimentales selon lesquelles les neurones de *C. elegans* ont une haute impédance (Goodman et al., 1998; Liu et al., 2018), ce qui signifie que seulement une petite quantité de courants circule à travers la membrane. Cette caractéristique est généralement partagée par les neurones qui ne déclenchent pas de *spikes* (Roberts et Bush, 1981). Enfin, on note que la conductance potassique g_K du neurone AFD prend des valeurs relativement grandes, ce qui est en accord avec l’évolution du courant ionique total sortant (courant positif) montré en Figure 3.1.B qui exhibe de grandes valeurs.
- Les paramètres $V_{1/2}^{h_{Kir}}$ ont des valeurs se situant entre -85mV et -90mV pour les trois neurones, similaires à ce que nous pouvons trouver dans la littérature pour d’autres neurones

3.4. Discussion sur les paramètres et leurs variabilités

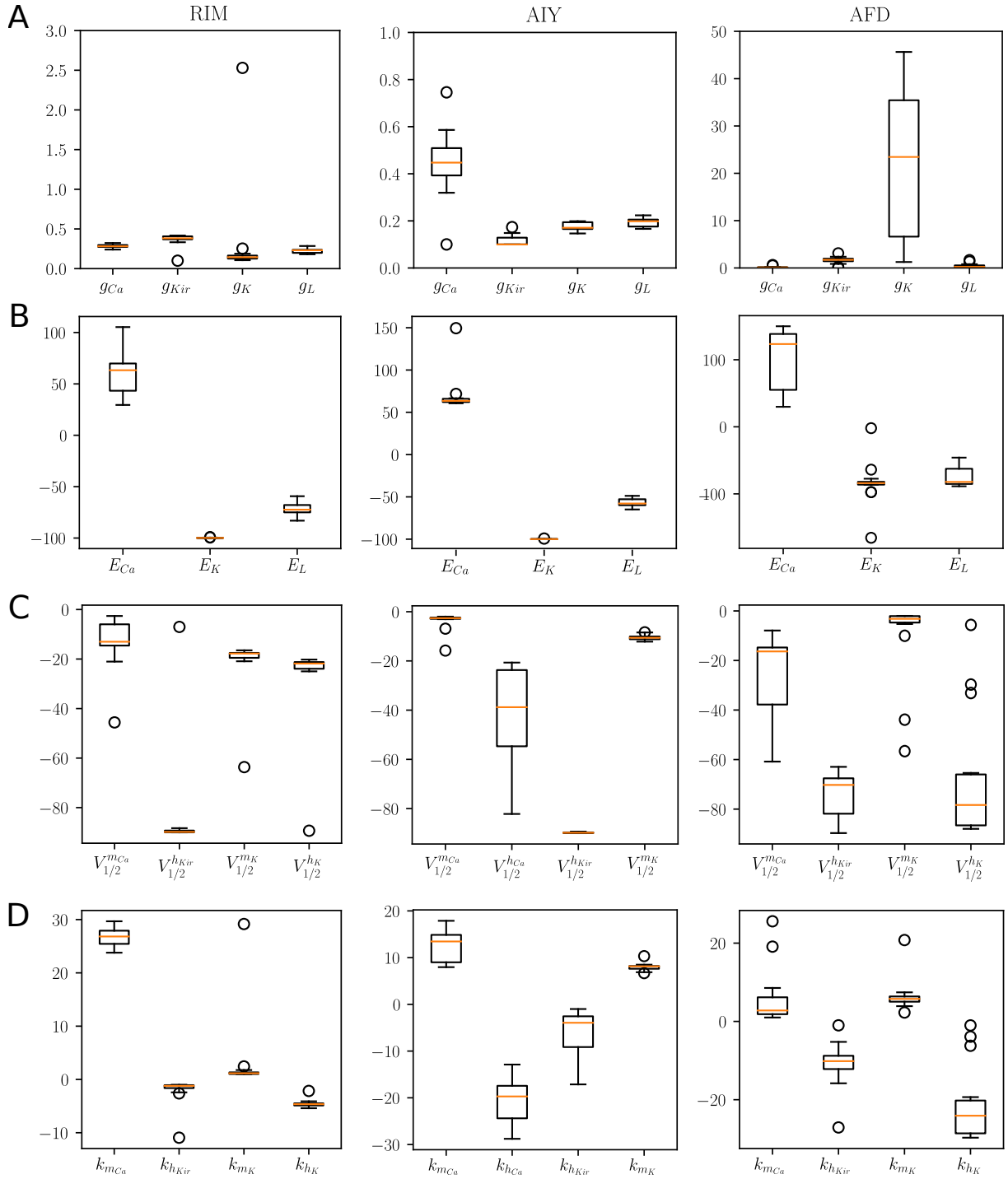


FIGURE 3.7 – Distributions des paramètres obtenus pour les 15 meilleures paramétrisations de chaque modèle : $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ pour RIM et AFD, et $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$ pour AIY. **(A)** : conductance maximale g_x , $x \in \{Ca, Kir, K, L\}$. **(B)** : potentiel d'équilibre E_x , $x \in \{Ca, Kir, K, L\}$. **(C)** : paramètre $V_{1/2}^x$, $x \in \{mCa, hCa, hKir, mK, hK\}$. **(D)** : paramètre k_x , $x \in \{mCa, hCa, hKir, mK, hK\}$. Il convient de noter les différences d'échelles de l'axe des ordonnées entre chaque neurone.

de différentes espèces (Dong et Werblin, 1995; Wessel et al., 1999; Williams et al., 1988; Nicoletti et al., 2019).

À propos de la variabilité expérimentale. La Figure 3.7 montre une certaine variabilité pour plusieurs paramètres, tandis que l'ensemble des modèles donne des solutions de qualités similaires. Nous proposons de présenter deux explications à cela. La première, formulée par exemple par Achard et De Schutter (2006), consiste à dire que certains paramètres du modèle n'ont que peu d'influence sur sa dynamique. Caricaturalement, certains paramètres pourraient prendre à peu près n'importe quelle valeur sans affecter la sortie du système. Une analyse de sensibilité globale des paramètres (analyse de Sobol) peut être réalisée pour identifier les paramètres les plus influents sur l'évolution du modèle. La deuxième raison prend sa source dans l'existence de mécanismes homéostatiques de compensation entre les différents courants ioniques intrinsèques au neurone. Plus précisément, la régulation homéostatique de l'excitabilité neuronale désigne l'ensemble des phénomènes par lesquels les neurones altèrent leurs propriétés intrinsèques ou synaptiques pour maintenir un niveau cible d'activité électrique (voir Figure 3.8) (Williams et al., 2013). En particulier, de nombreux travaux expérimentaux et computationnels ont montré que le comportement individuel stéréotypé d'un neurone pouvait être engendré par une grande variabilité et différentes combinaisons de ses composantes individuelles (par exemple les conductances maximales). À cet égard, nous renvoyons à la récente et complète review de Goillard et Marder (2021). Finalement, fort de ces faits, O'Leary et al. (2015) proposent que "le nombre d'ensemble de paramètres valides et distincts peut être égal au nombre de répétition de l'expérience biologique. Ce genre de variabilité ne représente pas du bruit ; cela représente véritablement différentes combinaisons de paramètres que le système a trouvé."

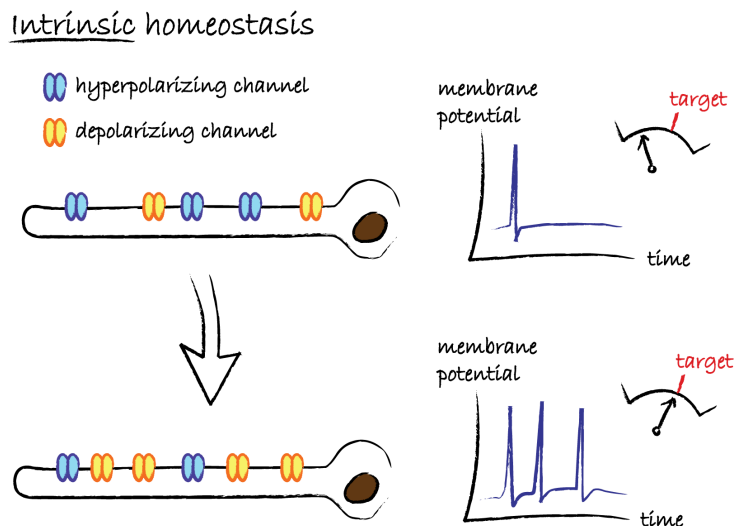


FIGURE 3.8 – Illustration de l'homéostasie intrinsèque au neurone. Un ensemble de courant entrant et sortant est montré à gauche. Si le taux moyen de décharge du neurone est trop faible (en haut), les courants entrants peuvent être régulés à la hausse et les courants sortants à la baisse pour augmenter le taux de décharge à un niveau approprié (en bas). Schéma tiré de Williams et al. (2013).

3.5 Des implications en modélisation

Les résultats obtenus dans ce chapitre révèlent que notre méthodologie permet de représenter fidèlement l'évolution des potentiels membranaires des neurones *non-spiking* RIM, AIY et AFD. Dans cette section, nous mettons en évidence les implications que comporte cette méthodologie.

Implication sur la modélisation de la diversité neuronale de *C. elegans*. De nombreux enregistrements de l'activité neuronale de *C. elegans* ont été réalisés dans le passé (Goodman

3.5. Des implications en modélisation

et al., 1998; O’Hagan et al., 2005; Faumont et al., 2006; Ramot et al., 2008; Mellem et al., 2008; Lindsay et al., 2011; Geffeney et al., 2011; Liu et al., 2014, 2017, 2018; Dobosiewicz et al., 2019). Liu et al. (2018) classifient les neurones enregistrés en quatre grandes classes, basé sur les caractéristiques de leurs relations courants-voltages (Figure 3.1.C). Cette classification est décrite en détail à la Table 3.7. Parmi les différentes classes, trois sont composées de neurones *non-spikings* dont RIM, AIY et AFD sont des représentants, et une quatrième impliquant le neurone *spiking* AWA. De plus, comme noté par Liu et al. (2018), il est très probable que des nouveaux types de neurones, aux propriétés électrophysiologiques différentes, soit découverts dans le futur. Nous suggérons que notre méthodologie puisse être appliquée avec succès pour modéliser et caractériser la diversité neuronale *non-spiking* de *C. elegans*.

Classes de neurones	Classe 1	Classe 2	Classe 3
Courant entrant	Courant presque nul sous hyperpolarisation.	Courant presque nul sous hyperpolarisation.	Large courant entrant soutenu sous hyperpolarisation.
Courant sortant	Courant sortant rapidement inactivé sous dépolarisation : manque de courant large et soutenu.	Courant sortant qui ne s’inactive pas sous dépolarisation.	Large courant sortant inactivé sous dépolarisation.
Neurones	RIM (Liu et al., 2018) AVA (Lindsay et al., 2011; Liu et al., 2017; Mellem et al., 2008) PLM (O’Hagan et al., 2005) AVE (Lindsay et al., 2011)	AIY (Liu et al., 2018; Faumont et al., 2006) VA5 (Liu et al., 2014, 2017) VB6 (Liu et al., 2014, 2017)	AFD (Liu et al., 2018; Ramot et al., 2008) ASER Goodman et al. (1998) RMD Mellem et al. (2008) AWC (Ramot et al., 2008) ASH (Geffeney et al., 2011) AIA (Dobosiewicz et al., 2019)

TABLE 3.7 – Classification des trois types de neurones *non-spikings* de *C. elegans*, selon leur relation courant-voltage. RIM, AIY et AFD sont des représentants respectifs de la classe 1, 2 et 3.

Implications sur la modélisation du système nerveux du ver. Dans ce paragraphe, nous proposons de décrire un problème ouvert actuel sur *C. elegans* pour lequel la méthodologie développée dans ce chapitre pourrait jouer un rôle dans sa résolution. La connaissance complète du connectome du nématode, ainsi que d’autres caractéristiques décrites en Introduction, le rend idéal à modéliser pour élucider les mécanismes permettant la génération de ces comportements. Néanmoins, le connectome ne révèle aucunement la nature (inhibitrice ou excitatrice) et la force des connexions synaptiques s’établissant entre chacun des neurones de son système nerveux (Kopell et al., 2014). Or, de telles informations sont cruciales pour comprendre la manière dont le flot d’information circule à travers son cerveau (Bargmann et Marder, 2013). En ce sens, et afin de les obtenir, de nombreux travaux computationnels (Wicks et al., 1996; Rakowski et al., 2013; Portegys, 2015; Costalago-Meruelo et al., 2018; Olivares et al., 2019; Lanza et al., 2021)

procèdent comme suit : un réseau neuronal associé à un comportement est modélisé, *i.e.* qu'à chaque neurone est assigné un modèle mathématique, couplé aux autres selon le connectome biologique à travers des fonctions dites de *couplage*. Ces fonctions contiennent des paramètres parmi lesquels se trouvent le potentiel d'équilibre du neurone postsynaptique E_{syn} , indiquant la nature de la synapse suivant sa valeur. L'idée est alors d'entraîner ce réseau pour estimer les valeurs de E_{syn} dans le but de reproduire le comportement observable du ver associé à celui-ci. De cette façon, nous récupérons les valeurs de E_{syn} et nous en déduisons la polarité des connexions. Une limitation que nous jugeons fondamentale dans ces travaux est la considération d'un modèle mathématique ne représentant ni la diversité, ni la spécificité de la dynamique des neurones du ver. Par exemple, le modèle *spiking* de Hindmarsh-Rose est considéré dans Lanza et al. (2021), ou le modèle *spiking* de Izhikevich dans Portegys (2015) et Costalago-Meruelo et al. (2018). Ainsi, même si le comportement macroscopique du ver est précisément reproduit, les résultats sur la nature et la force des connexions synaptiques pourraient ne pas être biologiquement adéquat. En effet, "construire un modèle qui se comporte d'une façon identique à *C. elegans* est nécessaire, mais non suffisant. Traditionnellement, la recherche en intelligence artificielle a tenté de reproduire l'intelligence humaine sans simuler les processus physiologiques du cerveau. De la même façon, nous pouvons tenter de modéliser directement le comportement du ver sans ces éléments biologiques sous-jacents. Cependant, un tel modèle, même s'il reproduit le comportement macroscopique du ver, fournirait une valeur scientifique limitée. Les biologistes seraient incapable de relier les mesures qu'ils font en laboratoire aux variables de la simulation (Szigeti et al., 2014)". Ici, nous suggérons que la méthodologie proposée dans ce chapitre, permettant de capturer fidèlement la dynamique d'une partie "des éléments biologiques sous-jacents" que représentent les neurones du ver, fournit une façon de rendre ces travaux adéquats pour la recherche en biologie.

Implications sur la modélisation des neurones *non-spikings* en général. Comme mentionné en introduction, les neurones *non-spikings* ne sont pas spécifiques à *C. elegans*, de sorte que la méthode proposée dans ce chapitre pourrait être appliquée plus largement et avec succès à différents types cellulaires *non-spikings*. En effet, une grande variété de tissus nerveux, aussi bien chez les organismes vertébrés qu'invertébrés, révèle un certain nombre de neurones (sensoriels, inters et moteurs) fonctionnant sans déclencher de *spikes*. Quelques exemples sont les neurones de la rétine (Koch et al., 2006), de nombreux interneurons chez les crustacés et les insectes (Roberts et Bush, 1981), ou les neurones moteurs du ver *Ascaris* (Davis et Stretton, 1989b,a). De tels neurones ont été trouvés dans des circuits sensori-moteurs et des réseaux de type "générateurs de rythme centraux" (*Central Pattern Generator* en anglais), et se sont révélés être centraux dans l'intégration neuronale (Roberts et Bush, 1981) et pour fournir un mécanisme déterminant pour le contrôle du comportement moteur (Burrows et al., 1988; Laurent et Burrows, 1989b,a). De plus, les neurones *non-spikings* ont la capacité de supprimer l'apparition de variations irrégulières de l'activité neuronale (appelées "fluctuations") dans de petits réseaux de neurones *spikings* (Koch et al., 1989).

Implications sur les modèles à base de conductance multi-compartmentaux. Comme décrit en Section 2.11, nommer un neurone comme étant "*spiking*" ou "*non-spiking*" est seulement relatif au site d'enregistrement de la mesure. Le fait qu'un neurone soit *spiking* dans une partie n'exclut pas qu'il puisse être *non-spiking* dans une autre. En effet, même dans les neurones *spikings*, qui déclenchent des potentiels d'actions au niveau du soma et de l'axone, la vie intégrative de la cellule est réalisée de façon prédominante par des potentiels gradués *via* les dendrites (Roberts et Bush, 1981; London et Häusser, 2005). La géométrie complexe de l'arbre dendritique, combinée avec les propriétés électrophysiologiques intrinsèques de la membrane (association de conductance active et passive), jouent un rôle clé dans la façon dont le neurone intègre les *inputs*. Ainsi, les dendrites influencent fortement les propriétés des *spikes* du neurone, en terme de probabilité de déclenchement et de *timing*. Fort de cette importance, de nombreux

travaux (Markram et al., 2015; Masoli et al., 2017; Iavarone et al., 2019) prennent en compte la morphologie dendritique et les différences de caractéristiques électrophysiologiques entre les compartiments du neurone, en utilisant des modèles à base de conductance multi-compartmentaux (Figure 3.9). Ainsi, nous proposons que la méthodologie présentée dans ce chapitre puisse être utilisée pour modéliser les parties *non-spikings* de différents types cellulaires neuronaux.

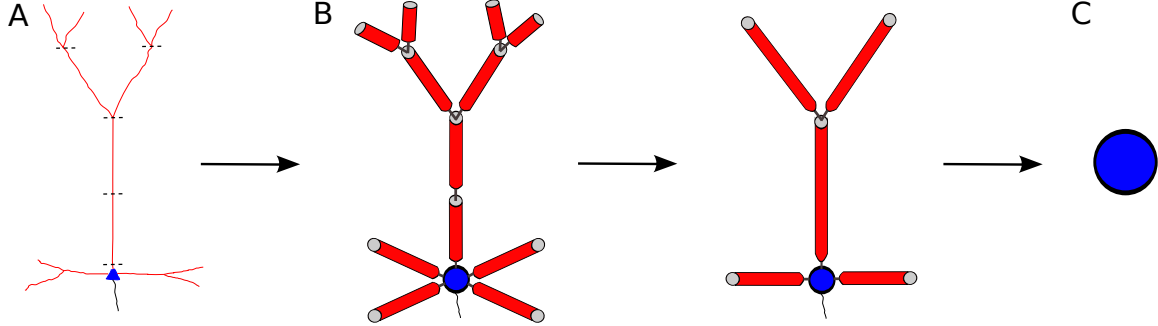


FIGURE 3.9 – Suite d’approximation de la structure d’un neurone. **(A)** Arbre dendritique d’un neurone (en rouge), avec son corps cellulaire (en bleu). **(B)** Approximations successives de l’arbre dendritique de (A) par un réseau de compartiments, desquels chacun possède son propre potentiel membranaire avec sa propre équation de type (2.12). Les compartiments sont couplés entre eux *via* une fonction de couplage, d’un type que nous verrons au Chapitre 8. **(C)** Représentation de la forme la plus simple, dans laquelle l’arbre dendritique est omis et n’est considérée que le soma : on parle de modèle mono-compartmental (*single-compartment model* ou *single-point model* en anglais).

3.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons déterminé, basé sur un ensemble d’évidences biologiques et d’expériences *in silico*, des modèles à base de conductance adaptés à la dynamique des neurones RIM, AIY et AFD : le modèle $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ pour RIM et AFD, et $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$ pour AIY ont été sélectionnés. Nous avons ainsi pu formuler un ensemble d’hypothèses concernant l’existence et la nature des canaux ioniques dans chacun d’eux. En particulier, nous avons supposé l’existence d’un courant calcique transitoire ($I_{Ca,t}$) chez AIY, et un courant calcique persistant ($I_{Ca,p}$) dans RIM et AFD. De plus, le courant potassique à rectification entrante (I_{Kir}) a été sélectionné pour les trois neurones. Ces hypothèses se doivent d’être confrontées à des études électrophysiologiques expérimentales futures afin de raffiner ou modifier les modèles, ainsi que la méthodologie utilisée pour les formuler, le cas échéant.

Accessibilité du code de l’algorithme à évolution différentielle utilisé dans ce chapitre. L’algorithme à évolution différentielle a été codé sous Scilab et a été déposé dans un dépôt Github à l’adresse suivante : <https://github.com/lois76/ParamEstimationDE/tree/master/differentialEvolution>

Annexe A : Paramètres des modèles sélectionnés

Paramètres	Neurones		
	RIM	AIY	AFD
g_{Ca}	0.24	0.746	0.1
g_{Kir}	0.332	0.1	1.92
g_K	0.127	0.17	12.62
g_L	0.28	0.2	0.1
E_{Ca}	105.3	63.33	144.38
E_K	-100	-99.9	-83.7
E_L	-81.3	-58.76	-63.27
$V_{1/2}^{m_{Ca}}$	-21.04	-2.31	-16.34
$V_{1/2}^{h_{Ca}}$		-44.13	
$V_{1/2}^{h_{Kir}}$	-89.99	-89.8	-67.44
$V_{1/2}^{m_K}$	-17.7	-10.5	-3.31
$V_{1/2}^{h_K}$	-21.28		-65.4
$k_{m_{Ca}}$	28.8	13.48	1.84
$k_{h_{Ca}}$		-21.47	
$k_{h_{Kir}}$	-1.2	-3.77	-11.46
k_{m_K}	1.18	7.95	7.26
k_{h_K}	-4.64		-29.5
$\tau_{m_{Ca}}$	0.16	0.33	6.64
$\tau_{h_{Ca}}$		9.31	
τ_{m_K}	0.2	0.002	0.082
τ_{h_K}	5.08	-	3.63
m_{Ca}^0	0.349	0.04	0.002
h_{Ca}^0		0.52	
m_K^0	0.79	0.34	0.001
h_K^0	0.13		0.991
C	0.02	0.028	0.049

TABLE 3.8 – Valeurs de paramètres des neurones RIM, AIY et AFD, déterminées selon la méthodologie proposée dans ce chapitre.

Éléments de théorie générale sur les systèmes dynamiques

Sommaire

4.1	Définitions générales – Flot et trajectoire	78
4.2	Existence et unicité des solutions	78
4.3	Points stationnaires	79
4.4	Variétés stable, instable, centrale	80
4.5	Attracteur et bistabilité	82
4.6	Théorème de Poincaré-Bendixson	83
4.7	Généralités sur les bifurcations	86
4.8	Bifurcations et propriétés neurocomputationnelles	92

Je ne veux pas dire que les mathématiques soient en aval ou en amont du reste. Les maths, ça prend le relais dans les situations où l'intelligence habituelle est en panne. Les chaussures sont un instrument pour marcher, les maths sont un instrument pour penser. On peut marcher sans chaussures, mais on va moins loin.

Extrait de l'interview de J.-M. Souriau par Patrick Iglesias-Zemmour, *Journal de mathématiques des élèves de l'ENS de Lyon*, 1995.

Dans ce chapitre, nous introduisons un ensemble de définitions et objets mathématiques nécessaires à la compréhension de notre travail de modélisation. Il repose sur les ouvrages de Wiggins et al. (1990), Dang-Vu et Delcarte (2000), Françoise (2005), Izhikevich (2007), Kuznetsov (2013) et Guckenheimer et Holmes (2013). Des modalités d'application aux neurosciences sont introduites, de manière non exhaustive. En effet, nous ne présentons pas de résultats théoriques concernant les systèmes lents-rapides, souvent caractéristiques des modèles neuronaux, étant donné que nous ne les utilisons pas dans la suite de nos travaux. Pour plus de détails sur cet aspect, nous renvoyons à l'ouvrage de Françoise (2005). De même, nous ne présentons pas ce qu'on nomme classiquement la "dynamique excitable" d'un modèle, c'est-à-dire la capacité du modèle à émettre des potentiels d'actions et les conditions de stimulation sous lesquelles le modèle passe d'un état de repos à un tel comportement. En effet, notre manuscrit portant essentiellement sur la modélisation et l'étude des neurones *non-spikings* (émettant des potentiels gradués et non des potentiels d'actions), nous renvoyons à Françoise (2005) et Izhikevich (2007) pour les lecteurs intéressés sur ce point.

4.1 Définitions générales – Flot et trajectoire

Un système dynamique est une équation différentielle ordinaire paramétrée, prenant la forme :

$$\frac{dz}{dt} = f(t, z, c) \quad (4.1)$$

où t désigne le temps, $z \in \mathbb{R}^n$ la variable dont on décrit l'évolution, $c \in \mathbb{R}$ un paramètre du système, et $n \in \mathbb{N}$.

La trajectoire du système est l'ensemble de ses états successifs au cours du temps, c'est-à-dire $(z(t))_{t \in I}$ où z est la solution du système (4.1). Nous définissons à présent la notion de flot, omniprésente dans la théorie des systèmes dynamiques.

Définition 4.1.1 (Flot). *Soit l'équation différentielle (4.1) définie sur un intervalle de temps I , et soit $\mathcal{Z}$ l'espace des phases associé. Soit $t_0 \in I$ le temps initial. On appelle flot associé à (4.1) l'application*

$$\phi : z_0 \in \mathcal{Z} \mapsto (z(t))_{t \in I}$$

où $z(t)$ est solution de (4.1) telle que $z(t_0) = z_0$.

Il convient de noter la dépendance du flot par rapport à t_0 . On écrit

$$z(t) = \phi_{t_0, t}(z_0)$$

que l'on peut lire "l'état au temps t du système qui au temps t_0 est en z_0 ". On dira que $\phi_{t_0, t}$ est l'application qui à l'état initial z_0 associe l'état au temps t , ou que ϕ_{t_0} est l'application qui à l'état initial z_0 associe toute la trajectoire $(z(t))_{t \in I}$. Quand le temps t_0 est fixé définitivement, par exemple $t_0 = 0$, on l'omet alors dans la notation.

Nous insistons sur la différence entre la *trajectoire* et le *flot*. La trajectoire est une fonction $t \mapsto z(t)$ qui décrit les états successifs du système, et le flot est l'application qui à une condition initiale associe toute la trajectoire. Enfin, le flot est toujours défini sur l'espace des phases, tandis que la trajectoire prend ses valeurs dans un espace d'états plus restreint que l'espace des phases.

4.2 Existence et unicité des solutions

Cette section est consacrée à la présentation de théorèmes nous donnant l'existence et l'unicité des solutions d'une équation différentielle ordinaire de type (4.1). Nous énonçons tout d'abord le théorème de Cauchy-Lipschitz qui donne l'existence et l'unicité *locales* d'un flot sous des conditions de régularité. Le terme *local* signifie que le résultat est vrai seulement sur un "petit" intervalle de temps.

Théorème 4.2.1 (Cauchy-Lipschitz). *Soient $\mathcal{Z}$ un ouvert de $\mathbb{R}^n$ représentant l'espace des phases, I un intervalle de temps de $\mathbb{R}$, $\mathcal{C}$ un ouvert de $\mathcal{R}$ représentant l'espace des paramètres, et $f = f(t, z, c)$ le champ de vecteurs de l'équation (4.1) défini sur $I \times \mathcal{Z} \times \mathcal{C}$ de classe C^1 . De plus, on se donne un temps initial $t_0 \in I$ et un état initial $z_0 \in \mathcal{Z}$. Alors il existe un unique flot $\phi_{t_0, t}(z_0)$ associé au champs de vecteur f pour $|t - t_0|$ suffisamment petit.*

Le théorème de Cauchy-Lipschitz construit un flot seulement pour des temps t proches de t_0 : il ne permet jamais de définir un flot pour des temps arbitrairement grands. *Comment prolonger le flot pour des temps aussi longs que possible ?* La seule chose qui puisse empêcher le flot d'être défini sur un intervalle de temps I long c'est l'explosion en un temps fini $t_* \in I$, c'est-à-dire

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} |z(t)| = +\infty$$

Ainsi, une façon de prouver l'existence et l'unicité d'un flot global est de montrer que les solutions sont bornées.

4.3 Points stationnaires

Soit z_* un *point stationnaire* du système (4.1), c'est-à-dire $f(z_*) = 0$. Notons ici que z_* dépend de la valeur du paramètre c , de telle sorte que l'on peut trouver dans la littérature la notation $z_*(c)$. Néanmoins, par souci de simplification et de clarté des écritures, nous noterons z_* lorsqu'il n'y a aucune ambiguïté possible. Donnons la définition d'un équilibre localement stable et d'un équilibre localement asymptotiquement stable.

Définition 4.3.1 (Équilibre localement stable - Équilibre localement asymptotiquement stable). *On notera $\|\cdot\|$ la norme dans $\mathbb{R}^n$.*

— On dit que $z_* \in \mathbb{R}^n$ est un équilibre localement stable si

$$\forall \epsilon > 0, \exists \delta > 0 \text{ tel que } \|z(0) - z_*\| < \delta \Rightarrow \|z(t) - z_*\| < \epsilon$$

— On dit que $z_* \in \mathbb{R}^n$ est un équilibre localement asymptotiquement stable si, de plus, il existe δ_0 avec $0 < \delta_0 < \delta$ tel que

$$\|z(0) - z_*\| < \delta_0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = z_*$$

— On dit que $z_* \in \mathbb{R}^n$ est un équilibre asymptotiquement instable s'il est asymptotiquement stable pour l'inverse du flot.

Ainsi, un équilibre est localement stable s'il existe un voisinage $\mathcal{W}$ de z_* tel que pour toute condition initiale z_0 appartenant à $\mathcal{W}$, la solution $z(t)$ de (4.1), partant de z_0 au temps t_0 , reste toujours dans le voisinage $\mathcal{W}$. Elle est localement asymptotiquement stable si, en plus, la solution $z(t)$ de (4.1) converge vers l'équilibre z_* (i.e. $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = z_*$). Nous en donnons à la Figure 4.1 une interprétation géométrique dans l'espace des phases pour un système de dimension 2 (c'est-à-dire que les axes du plan sont les deux variables z_1 et z_2 du système).

On donne à présent une définition du bassin d'attraction des points d'équilibre stables.

Définition 4.3.2 (Bassin d'attraction). *Le bassin d'attraction d'un point d'équilibre stable z_* est l'ensemble des valeurs des conditions initiales donnant naissance à une solution qui converge vers z_* quand le temps t tend vers $+\infty$.*

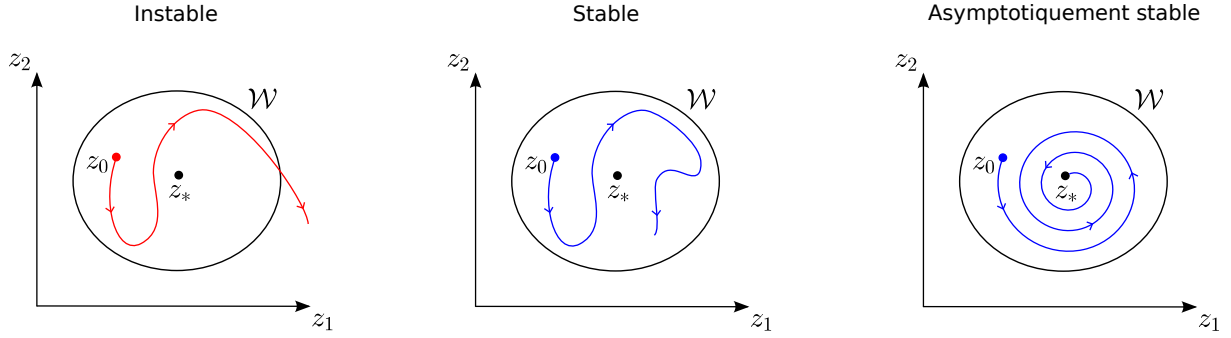


FIGURE 4.1 – Représentation géométrique des notions de stabilité et d'instabilité locale (Définition 4.3.1) dans l'espace des phases de dimension 2.

Nous énonçons un théorème permettant de déterminer la nature (stable ou instable) d'un point d'équilibre z_* pour les systèmes non linéaires de la forme (4.1). On notera $df(z)$ la matrice jacobienne de taille $n \times n$.

Théorème 4.3.1 (Théorème de stabilité locale pour les systèmes non linéaires). *Soit z_* un point d'équilibre du système (4.1). Alors z_* est asymptotiquement stable si toutes les valeurs propres de $df(z_*)$ ont leur partie réelle strictement négative.*

On dit que z_* est un point d'équilibre *hyperbolique* de f si aucune valeur propre de $df(z_*)$ n'est de partie réelle nulle. Dans le cas de la dimension deux, on peut classer les points d'équilibre hyperboliques en trois catégories, selon les signes des parties réelles des valeurs propres de $df(z_*)$:

- *noeud* : les valeurs propres sont réelles et de même signe. Le noeud est stable si les valeurs propres sont strictement négatives, et instable quand elles sont strictement positives (Figure 4.2.A).
- *selle* ou *col* : les valeurs propres sont réelles et de signes opposés. Les points selles sont donc toujours instables puisqu'au moins une valeur propre est toujours positive (Figure 4.2.B).
- *foyer* : les valeurs propres sont complexes conjuguées. Le foyer est stable si la partie réelle de ses valeurs propres est négative, et instable si au moins l'une est positive.
- *centre* : les valeurs propres sont imaginaires pures.

Dans le cas où $df(z_*)$ a une valeur propre de partie réelle égale à 0, c'est-à-dire dans le cas où z_* est un point fixe *non hyperbolique*, le critère précédent n'est plus opérant pour déduire la stabilité ou non de z_* . Dans ce cas, nous recourrons à d'autres procédés que sont la théorie de la *variété centrale* et la méthode des *formes normales* pour étudier la dynamique du système au voisinage de tels points fixes. La première permet de réduire la dimension du système au voisinage du point fixe non-hyperbolique, et la seconde consiste à réaliser un ensemble de changement de variable sur les équations du système pour les simplifier et, ainsi, aboutir à une forme simplifiée du système au voisinage du point fixe.

4.4 Variétés stable, instable, centrale

Avant d'en faire une présentation, il convient de définir la notion d'*ensemble invariant*, dont la variété centrale est un exemple.

Définition 4.4.1 (Ensemble invariant). *Soit $(\phi_t)_{t \in \mathbb{R}}$ le flot associé au champ de vecteurs f . Un ensemble $\mathcal{E}$ est dit invariant pour le flot si $\forall x_0 \in \mathcal{E}, \forall t \in \mathbb{R}, \phi_t(x_0) \in \mathcal{E}$.*

On dit aussi que $\mathcal{E}$ est positivement invariant si cette propriété est vraie pour tout $t \geq 0$, et négativement invariante si elle est vraie pour tout $t \leq 0$.

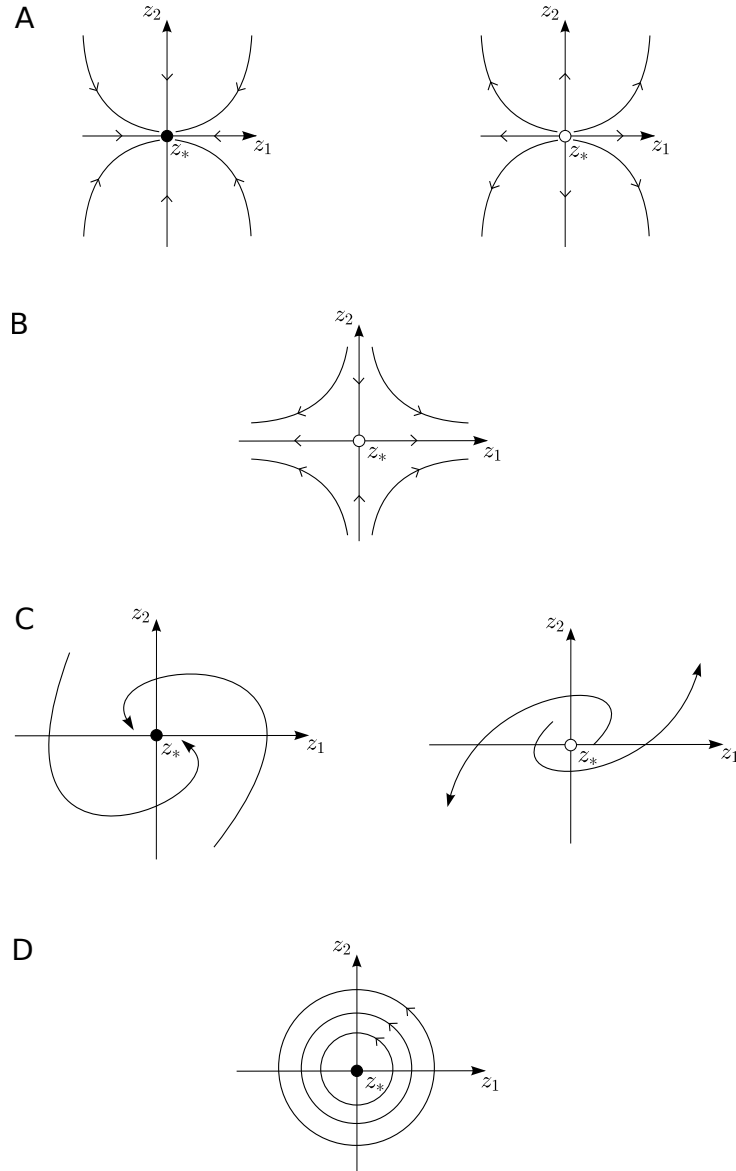


FIGURE 4.2 – Représentation des différents types de points fixes hyperboliques. **(A)** Noeud stable (à gauche) et instable (à droite). **(B)** Point selle. **(C)** Foyer stable (à gauche) et instable (à droite). **(D)** Centre.

Autrement dit, un ensemble est invariant pour le flot si pour toute condition initiale dans cet ensemble, les trajectoires du système restent dans cet ensemble.

La théorie de la variété centrale consiste à construire une variété invariante autour de z_* dont on sait qu'en son voisinage la dynamique du système prendra place sur celle-ci et y restera. Une fois cette variété invariante déterminée, il suffira de regarder la dynamique de la solution sur celle-ci pour conclure la stabilité ou non du point d'équilibre. Énonçons donc le théorème de la variété centrale.

Théorème 4.4.1 (Variété stable, instable, et centrale d'un point d'équilibre). *Soit z_* un point fixe non hyperbolique du système (4.1) et $s, u, c \in \mathbb{N}^*$. Supposons que $df(z_*)$ possède :*

- s valeurs propres $\lambda_1, \dots, \lambda_s$ de partie réelle strictement négative, $v_1, \dots, v_s$ les vecteurs propres associés à chacune de ses valeurs propres, et E^s le sous-espace vectoriel engendré par $\{v_1, \dots, v_s\}$,
- u valeurs propres $\lambda_1, \dots, \lambda_u$ de partie réelle strictement positive, $v_1, \dots, v_u$ les vecteurs

propres associés à chacune de ses valeurs propres, et E^u le sous-espace vectoriel engendré par $\{v_1, \dots, v_u\}$,

- c valeurs propres $\lambda_1, \dots, \lambda_c$ de partie réelle nulle, $v_1, \dots, v_c$ les vecteurs propres associés à chacune de ses valeurs propres, et E^c le sous-espace vectoriel engendré par $\{v_1, \dots, v_c\}$,

où $n = s + u + c$ et $\mathbb{R}^n = E^s \oplus E^u \oplus E^c$.

Alors il existe :

- une unique variété différentiable $W^s(z_*)$, de classe C^1 et de dimension s , tangente à E^s , positivement stable, telle que pour tout $x_0 \in W^s(z_*)$, $\phi_t(x_0)$ converge vers z_* quand t tend vers $+\infty$;
- une unique variété différentiable $W^u(z_*)$, de classe C^1 et de dimension u , tangente à E^u , positivement stable, telle que pour tout $x_0 \in W^u(z_*)$, $\phi_t(x_0)$ converge vers z_* quand t tend vers $-\infty$;
- une variété différentiable $W^c(z_*)$, de classe C^1 et de dimension c , tangente à E^c , invariante sous l'action du flot, et localement unique (uniquement déterminée au voisinage de z_*).

On appelle $W^s(z_*)$ la variété stable, $W^u(z_*)$ la variété instable, et $W^c(z_*)$ la variété centrale du point fixe z_* . On insiste sur le fait que les variétés stables et instables sont uniques, tandis que la variété centrale ne l'est pas. Un exemple important de variété stable et instable sont celles relative à un point col. En effet, par définition du point col, ses valeurs propres sont de signes opposés. Ainsi, d'après le théorème précédent, il existe une variété stable et instable de ce point (Figure 4.3).

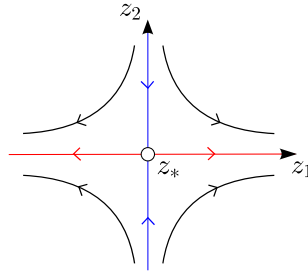


FIGURE 4.3 – Exemple de variété stable (en bleu) et instable (en rouge) d'un point col.

4.5 Attracteur et bistabilité

La section 4.3 introduisait et définissait la notion de *stabilité* d'un point stationnaire. Cette notion peut s'étendre à un ensemble C invariant par le flot.

Définition 4.5.1. On dit que C est stable si pour tout $\epsilon > 0$, il existe $\lambda > 0$ tel que la solution $z(t)$ avec donnée initiale z_0 telle que $d(z_0, C) < \lambda$ existe pour toutes valeurs de t et satisfait

$$d(z(t), C) < \epsilon$$

À présent, nous allons étendre la terminologie d'attracteur, dont les points stationnaires stables en constituent un exemple, à la situation plus générale des ensembles invariants.

Définition 4.5.2. Un attracteur est un ensemble invariant stable. Le bassin d'attraction d'un attracteur C est formé de l'ensemble des points z de l'espace des phases tels que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi_t(z) \in C$$

La notion d'attracteur permet de définir de façon générale la notion de bistabilité qui se trouve omniprésente dans les applications en biomathématiques, et en particulier dans celles relatives aux neurosciences que nous verrons par la suite.

Définition 4.5.3. *Un système est dit bistable s'il présente deux attracteurs stables*

Un exemple de bistabilité d'un système est donné par l'existence simultanée d'un point stationnaire stable et d'un cycle limite stable. Nous verrons que cette configuration apparaît très régulièrement dans les modèles neuronaux à travers différentes bifurcations (homocline, cycle limite col-noeud, etc) et qu'elle est le signe de l'apparition potentielle et futur de *spikes* dans le neurone. Un deuxième exemple de bistabilité est simplement donné par l'existence de deux points stationnaires stables.

4.6 Théorème de Poincaré-Bendixson

Le théorème de Poincaré-Bendixson nous renseigne sur l'ensemble des comportements que peuvent adopter les équations différentielles posées dans un espace des phases de dimension deux. Ce théorème nous sera fondamental dans l'étude des modèles réalisée au Chapitre 6. Avant son énoncé, nous nous devons d'introduire plusieurs notions, à commencer par les points ω -limite et α -limite.

Définition 4.6.1 (Point ω -limite et α -limite). *Un point $\tilde{z} \in \mathbb{R}^n$ est un point ω -limite de $z \in \mathbb{R}^n$, noté $\omega(z)$, si il existe une sous-suite de temps $\{t_i\}$ tel que*

$$t_i \rightarrow +\infty, \quad \phi_{t_i}(z) \rightarrow \tilde{z}.$$

Un point α -limite est défini similairement en considérant une sous-suite de temps t_i , $t_i \rightarrow -\infty$.

L'ensemble des points ω -limite (resp. α -limite) de z est appelé ensemble ω -limite (resp. ensemble α -limite) de z . Nous donnons deux exemples d'ensembles ω - et α -limite à la Figure 4.4. En particulier, la Figure 4.4.B illustre l'importance de prendre en compte une sous-suite de temps $\{t_i\}$ dans la Définition 4.6.1, et de ne pas simplement considérer une suite de temps $\{t\}$ qui tend vers $+\infty$.

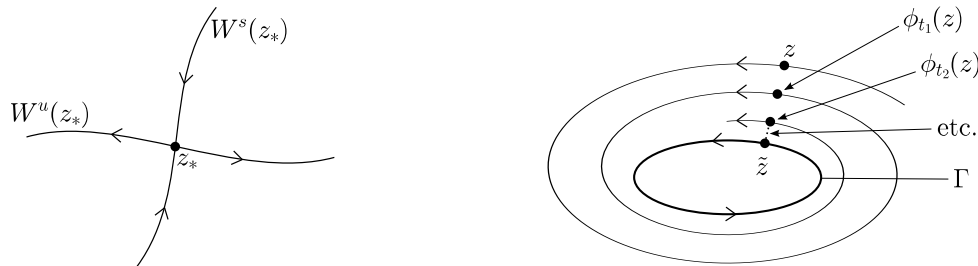


FIGURE 4.4 – Deux exemples d'ensemble ω - et α -limite. **(A)** Le point d'équilibre z_* est un point selle (il existe donc une variété stable $W^s(z_*)$ et instable $W^u(z_*)$ d'après le Théorème 4.4.1). Alors z_* est le point ω -limite de n'importe quel point appartenant à $W^s(z_*)$, et le point α -limite de n'importe quel point appartenant à $W^u(z_*)$. **(B)** Soit Γ une orbite fermée globalement attractive. Pour chaque point sur Γ on peut trouver une sous-suite de temps $\{t_i\}$ telle que $\phi_{t_i}(z)$, $z \in \mathbb{R}^2$, approche ce point quand i tend vers $+\infty$. Alors Γ est l'ensemble ω -limite de z . Cependant, $\lim_{t \rightarrow +\infty} \phi(t, z) \neq \Gamma$.

Homocline – Hétérocline. Les trajectoires homoclines et hétéroclines sont omniprésentes et jouent un rôle important dans l'analyse géométrique des systèmes dynamiques (Izhikevich, 2007). Définissons-les formellement dans un premier temps.

Définition 4.6.2. Soit z_*^- et z_*^+ deux points d'équilibre de notre système (4.1), et $(z(t))_{t \in I}$ une trajectoire reliant ses deux équilibres :

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} z(t) = z_*^-, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = z_*^+$$

On dit que z est une trajectoire homocline si $z_*^- = z_*^+$, et hétérocline si $z_*^- \neq z_*^+$.

Nous illustrons à la Figure 4.5 une trajectoire homocline et hétérocline.

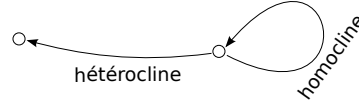


FIGURE 4.5 – Représentation géométrique d'une trajectoire homocline et hétérocline.

En d'autres termes, une trajectoire homocline débute et termine au même point d'équilibre z_* . Celui-ci doit nécessairement être instable puisque la trajectoire homocline doit s'en éloigner dans un premier temps. Néanmoins, pour que la trajectoire y retourne, il doit être attractif selon certaines directions (celles associées à la variété stable). Ainsi, z_* ne peut être un point source, et se doit d'être un point selle ou point col-noeud (Figure 4.6). Enfin, une trajectoire hétérocline connecte un point d'équilibre instable et un autre point d'équilibre (stable ou instable). Dans les deux cas, si cela se fait, c'est nécessairement en temps infini, *i.e.* que la trajectoire tend vers un équilibre instable quand t tend vers $-\infty$, et tend également vers un équilibre quand t tend vers $+\infty$.

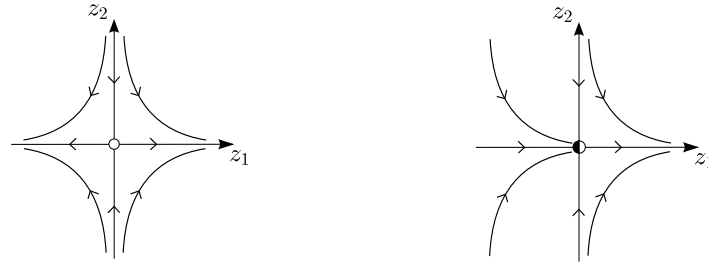


FIGURE 4.6 – Différence entre un point *selle* (à gauche) et un point *col-noeud* (à droite) en dimension deux. À noter que le point selle est un point d'équilibre hyperbolique, tandis que le col-noeud est non-hyperbolique.

Cycles limites. Un cycle limite est une trajectoire fermée isolée. Une trajectoire fermée est une orbite (*i.e.* les solutions $t \mapsto z(t)$) non réduite à un point qui revient à la condition initiale après un certain temps T . On a donc

$$\forall t \in \mathbb{R}, \quad z(t+T) = z(t)$$

et T est appelée la *période* de z . De plus, une trajectoire est isolée si les trajectoires voisines ne sont pas fermées : elles spiralent autour du cycle limite en s'en éloignant ou s'en approchant.

Les cycles limites sont des phénomènes non-linéaires. Ils ne peuvent pas apparaître dans des systèmes linéaires. Un système linéaire de la forme $\dot{z} = Az$ peut avoir une orbite fermée (un centre) mais elle ne sera pas isolée. En effet, si $z(t)$ est une solutions périodique non constante, $\alpha z(t)$ le sera aussi, donc $z(t)$ est entourée d'orbites fermées non réduites à un point.

À ce niveau, nous sommes dans la capacité d'énoncer le théorème de Poincaré-Bendixson.

Théorème 4.6.1 (Poincaré-Bendixson). *Soit $\mathcal{M}$ un ensemble positivement invariant pour le flot associé à un champ de vecteur contenant un nombre fini de points d'équilibre, et $p \in \mathcal{M}$. Alors $\omega(p)$ est l'un des trois cas suivants :*

- i) $\omega(p)$ est un point d'équilibre ;
- ii) $\omega(p)$ est un cycle ;
- iii) $\omega(p)$ consiste en un nombre fini d'équilibres $p_1, \dots, p_n$, avec des orbites Γ tels que $\alpha(\Gamma) = p_i$ et $\omega(\Gamma) = p_j$.

En d'autres termes, le théorème de Poincaré-Bendixson indique que le flot d'une équation en dimension 2 est restreint seulement à quelques comportements : en temps long, ne peuvent subsister que i) des équilibres, ii) des cycles, iii) des trajectoires homoclines et hétéroclines. Mais qu'en est-il de la dimension supérieure à 2 ? Le théorème de Poincaré-Bendixson n'est plus opérant dans ce cas. En effet, dès la dimension 3, des comportements radicalement différents de ceux décrits par le Théorème 4.6.1 peuvent se produire, comme par exemple des comportements chaotiques. En bref, un système est chaotique, entre autres, s'il est *déterministe*, s'il a un comportement global *imprédictible*, *apériodique* et *ergodique* (i.e. que le comportement statistique du système au cours du temps est prédictible au moyen d'une probabilité dans l'espace des phases), et s'il présente une *sensibilité aux conditions initiales*. Pour un système chaotique, deux trajectoires qui débutent relativement proches l'une de l'autre divergent exponentiellement dans le temps. Pour une introduction permettant d'appréhender les propriétés fondamentales des systèmes chaotiques, nous renvoyons au site de [Alvarez et al.](#), à l'ouvrage de [Gleick \(2008\)](#), ainsi qu'à l'article de [Ghys \(2010\)](#). Pour une présentation historique du développement de la théorie du chaos, nous renvoyons à [Aubin et Dalmedico \(2002\)](#). Enfin, pour une présentation mathématique formelle de la théorie du chaos, on pourra consulter les ouvrages de [Wiggins et al. \(1990\)](#) et [Dang-Vu et Delcarte \(2000\)](#).

Stabilité globale asymptotique des systèmes de dimension 2. Nous présentons la stabilité locale à la Section 4.3. Pour rappel, un point d'équilibre z_* est localement asymptotiquement stable s'il existe un voisinage $\mathcal{W}$ de z_* tel que pour toute condition initiale z_0 appartenant à $\mathcal{W}$, la solution $z(t)$ de (4.1), partant de z_0 au temps t_0 , converge vers z_* quand $t \rightarrow +\infty$. Le point d'équilibre z_* est globalement asymptotiquement stable si l'ensemble $\mathcal{W}$ est l'espace de définition du flot tout entier. Supposons que le système admette un unique point d'équilibre localement stable. *Comment montrer sa stabilité asymptotique globale ?* Le théorème de Poincaré-Bendixson est un élément fondamental car il informe des comportements possibles du système (voir ci-dessus). Le point d'équilibre étant unique et localement stable, aucune trajectoire homocline ou hétérocline ne peut exister. Il suffirait donc de montrer que le système n'admet aucun cycle pour que le point d'équilibre soit globalement asymptotiquement stable. Le théorème de Bendixson-Dulac donne un critère pour vérifier l'inexistence de cycle dans le cas planaire. Énonçons-le.

Théorème 4.6.2 (Critère de Bendixson-Dulac). *Soit E un domaine simplement connexe de l'espace d'état du système (4.1) où $f = (f_1, f_2)^T$ et $z = (z_1, z_2)^T$, qui satisfait les conditions d'existence et d'unicité et de la solution. Si la fonction*

$$\text{div} f = \frac{\partial f_1}{\partial z_1} + \frac{\partial f_2}{\partial z_2}$$

ne change pas de signe dans E , alors il n'existe aucun cycle limite contenu dans E .

Si un système, au point d'équilibre unique localement stable, vérifie le critère de Bendixson-Dulac, alors la stabilité asymptotique globale s'impose.

4.7 Généralités sur les bifurcations

Les systèmes dynamiques peuvent avoir différents comportements asymptotiques suivant les valeurs de leurs paramètres. Pour certaines d'entre elles, le comportement du système peut passer brutalement d'un état qualitatif à un autre (par exemple, un équilibre stable devient instable et apparaît en conséquence un cycle). Ce changement d'état qualitatif est appelée *bifurcation* et la valeur du paramètre à laquelle elle survient est appelée *valeur de bifurcation*. Autrement dit, une bifurcation intervient lorsqu'un petit changement d'un paramètre du système produit un changement majeur dans son organisation. Dans cette section, nous présentons certaines bifurcations classiques dites *locales* (dans le sens où le comportement de la trajectoire sera étudié au voisinage d'un point fixe), ainsi que certaines bifurcations *globales*. Les bifurcations locales auxquelles nous nous intéressons sont les bifurcations col-noeud, de Hopf, transcritique, et fourche, tandis que les bifurcations globales sont la bifurcation col-noeud sur un cercle invariant et la bifurcation homocline. D'une façon générale, dans le but de démontrer la survenue de telles bifurcations, nous procédons à des changements de variables de notre équation afin de la simplifier et d'aboutir à l'équation générique, appelée *forme normale*, d'une des quatre bifurcations citées. Ainsi, nous présentons l'équation générique de chacune d'entre elles et étudions leurs dynamiques. Nous insisterons davantage sur la bifurcation col-noeud qui, nous le verrons dans les chapitres ultérieurs, prend une place beaucoup plus importante que les autres dans nos travaux. Avant d'y procéder, définissons la notion de codimension d'une bifurcation.

Définition 4.7.1 (Codimension d'une bifurcation). *La codimension d'une bifurcation dans un système dynamique est le nombre de conditions de bifurcations indépendantes sur les paramètres.*

Les bifurcations col-noeud, de Hopf, transcritique, fourche et homocline sont des bifurcations de codimension un puisqu'elles ne nécessitent qu'une seule condition sur les paramètres du système pour que leurs survenues adviennent.

Bifurcation col-noeud

Équation générique en dimension 1. L'équation générique, appelée forme normale, d'une bifurcation col-noeud en dimension 1 est donnée par

$$\frac{dz}{dt} = \mu - z^2, \quad z, \mu \in \mathbb{R}. \quad (4.2)$$

Les équilibres du système sont $z = \pm\sqrt{\mu}$. Étudions alors la dynamique du système (4.2) selon la valeur de μ .

- Lorsque $\mu < 0$, le système n'admet aucun point d'équilibre.
- Lorsque $\mu > 0$, le système possède deux points d'équilibre $z_1 = \sqrt{\mu}$ et $z_2 = -\sqrt{\mu}$. Étudions leur stabilité. Soit

$$F(z, \mu) = \mu - z^2$$

tel que

$$\frac{\partial F}{\partial z} = -2z.$$

Alors

$$\frac{\partial F}{\partial z}(z_1, \mu) = -2\sqrt{\mu} < 0$$

et

$$\frac{\partial F}{\partial z}(z_2, \mu) = 2\sqrt{\mu} > 0.$$

Ainsi, z_1 est stable et z_2 est instable. La dynamique du système (4.2) est alors facile à déterminer selon le signe de la condition initiale z_0 :

- Si $z(0) > \sqrt{\mu}$, alors $\mu - z(0)^2 < 0$, c'est-à-dire $\dot{z}(t) < 0$, de sorte que $z(t)$ tend vers $\sqrt{\mu}$.
- Si $-\sqrt{\mu} < z(0) < \sqrt{\mu}$, alors $\dot{z}(t) > 0$ de sorte que $z(t)$ tend vers $\sqrt{\mu}$.
- Si $z(0) < -\sqrt{\mu}$ alors $\dot{z}(t) < 0$ de sorte que $z(t)$ tend vers $-\infty$.
- Lorsque $\mu = 0$, le système admet un unique point d'équilibre $z_* = 0$. De plus, comme $\mu = 0$, l'équation (4.2) devient $\dot{z} = -z^2$ dont la solution explicite est donnée par

$$z(t) = \frac{1}{t + \frac{1}{z(0)}}$$

Si $z(0) > 0$ alors $z(t)$ tend vers 0 et si $z(0) < 0$ alors $z(t)$ tend vers $-\infty$.

La Figure 4.7 résume le comportement global déduit de ce qui précède.

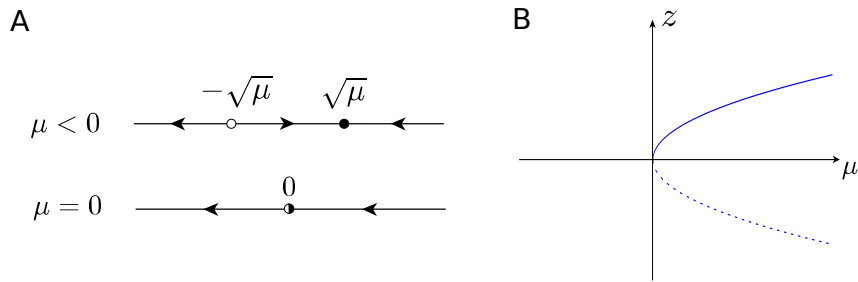


FIGURE 4.7 – Bifurcation col-noeud. (A) Portraits de phase. (B) Diagramme de bifurcation.

Exemple d'une bifurcation col-noeud en dimension 1. Cet exemple vise à illustrer un schéma général de preuve de l'existence d'une bifurcation col-noeud, que nous suivrons dans les chapitres suivants pour étudier la dynamique de nos modèles. Considérons l'équation suivante issue de la dynamique des populations :

$$\frac{dz}{dt} = 2 - \frac{2}{1 + z^2} - p^2 z := f(z, p), \quad p > 0 \quad (4.3)$$

On trouve que $(p, z_*(p)) = (1, 1)$ est un point d'équilibre non-hyperbolique. En effet,

$$f(1, 1) = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial f}{\partial z}(1, 1) = 0.$$

On va alors réaliser plusieurs changements de variables de notre équation (4.3) pour aboutir à la forme normale (4.2).

- Étape 1 : Ramener l'origine au point fixe non-hyperbolique $(p, z_*(p)) = (1, 1)$ afin de pouvoir utiliser le développement de Mac-Laurin à l'étape suivante.

On pose donc $x = z - 1$ et $c = p - 1$. On obtient alors

$$\frac{dx}{dt} = \frac{dz}{dt} = f(z, p) = f(x + 1, c + 1) = 2 - \frac{2}{1 + (x + 1)^2} - (c + 1)^2(x + 1) := g(c, x) \quad (4.4)$$

Il est clair que l'équation (4.4) admet maintenant $(0, 0)$ comme point fixe non-hyperbolique car

$$g(0, 0) = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial g}{\partial x}(0, 0) = 0$$

- Étape 2 : Donner une approximation du second membre de l'équation (4.4) grâce au développement de Mac-Laurin poussé jusqu'à l'ordre 2 puisque $\frac{\partial g}{\partial x}(0, 0) = 0$. On a donc

$$g(x, c) = \underbrace{g(0, 0)}_{=0} + \underbrace{\frac{\partial g}{\partial x}(0, 0)}_{=0} x + \frac{\partial g}{\partial c}(0, 0) + \frac{\partial^2 g}{\partial x^2}(0, 0) \frac{x^2}{2} + \frac{\partial^2 g}{\partial c^2}(0, 0) \frac{c^2}{2} + \frac{\partial^2 g}{\partial x \partial c}(0, 0) xc + o((x, c)^3)$$

Après calcul, on obtient

$$\frac{dx}{dt} = -2c - \frac{x^2}{2} - 2xc - c^2 + o((x, c)^3)$$

On admettra dans la suite que les termes en $o((x, c)^3)$ sont négligeables de telle sorte que

$$\frac{dx}{dt} = -2c - \frac{x^2}{2} - 2xc - c^2 := h(x, c)$$

- Étape 3 : Simplifier davantage en annulant les termes en x .
Pour cela, on pose le changement de variable $\xi = x - \delta$. On a alors

$$\frac{d\xi}{dt} = \frac{dx}{dt} = h(x, c) = h(\xi + \delta, c) = -\frac{1}{2}\xi^2 + (-2c - \delta)\xi - (2c + c^2 + 2\delta c + \frac{\delta^2}{2})$$

On veut $-2c - \delta = 0$, donc on pose $\delta = -2c$, et on obtient

$$\frac{d\xi}{dt} = -\frac{1}{2}\xi^2 - 2c + c^2$$

Puisque $c \approx 0$, le terme c^2 est négligeable devant $2c$. On a donc finalement l'équation

$$\frac{d\xi}{dt} = -\frac{1}{2}\xi^2 - 2c \quad (4.5)$$

- Étape 4 : Changement d'échelle de l'équation (4.5).
On pose

$$\eta = \frac{1}{2}\xi$$

de telle sorte que

$$\begin{aligned} \frac{d\eta}{dt} &= \frac{1}{2} \frac{d\xi}{dt} \\ &= \frac{1}{2} \left(-\frac{1}{2}\xi^2 - 2c \right) \\ &= -\frac{1}{4}\xi^2 - c \\ &= -\eta^2 - c \end{aligned}$$

On a finalement trouvé

$$\frac{d\eta}{dt} = -\eta^2 - c$$

qui est la forme normale de la bifurcation col-noeud.

Équation générique en dimension 2. L'équation générique d'une bifurcation col-noeud en dimension 2 est donnée par

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = \mu - z_1^2, & z_1, \mu \in \mathbb{R} \\ \frac{dz_2}{dt} = -z_2, & z_2 \in \mathbb{R} \end{cases} \quad (4.6)$$

Nous représentons en Figure 4.8 le portrait de phase du système (4.6) pour différentes valeurs du paramètre μ , représentant la bifurcation col-noeud.

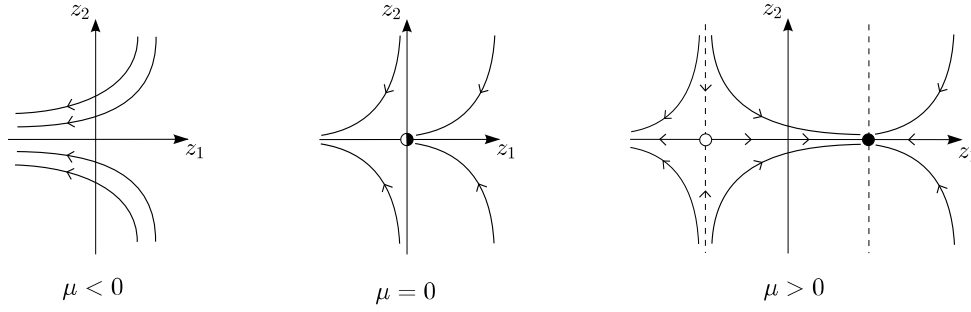


FIGURE 4.8 – Portraits de phase pour une bifurcation col-noeud dans le cas de la dimension 2 où le paramètre de bifurcation est μ . Si $\mu < 0$, le système n'admet aucun point d'équilibre. Si $\mu = 0$ (sa valeur de bifurcation), on a naissance d'un point col-noeud. Si $\mu > 0$, deux points d'équilibre (un noeud et un col) existent.

Bifurcation de Hopf

Le système générique d'une bifurcation de Hopf en dimension 2 est donné par

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = \mu z_1 - z_2 - z_1(z_1^2 + z_2^2), \\ \frac{dz_2}{dt} = z_1 + \mu z_2 - z_2(z_1^2 + z_2^2). \end{cases} \quad (4.7)$$

où $(z_1, z_2) \in \mathbb{R}^2$ et $\mu \in \mathbb{R}$.

Si $\mu > 0$, alors le système admet un cycle limite, c'est-à-dire une orbite périodique isolée. Autrement, il présente un foyer stable en l'origine pour $\mu \leq 0$. Les portraits de phase correspondants sont illustrés à la Figure (4.9). On dit que le système admet une *bifurcation de Hopf* en $\mu = 0$.

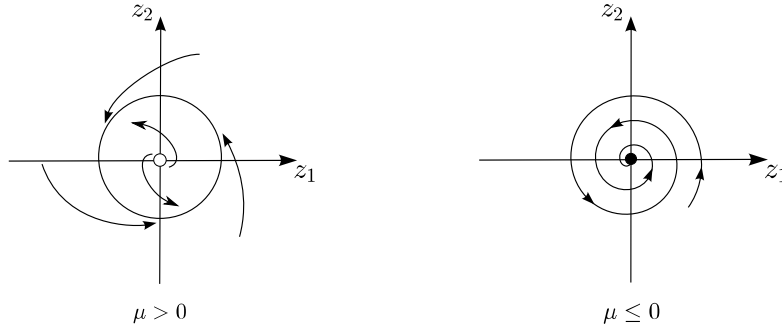


FIGURE 4.9 – Portraits de phase pour une bifurcation de Hopf le cas de la dimension 2 où le paramètre de bifurcation est μ . Si $\mu > 0$, on a existence d'un cycle limite autour d'un équilibre instable. Si $\mu \leq 0$, le point d'équilibre devient stable, et plus précisément un foyer.

Bifurcation transcritique

La bifurcation transcritique est aussi appelée bifurcation d'échange de stabilité. Le système générique de ce type de bifurcation dans le cas de la dimension 2 est donné par

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = \mu z_1 - z_1^2, & z_1, \mu \in \mathbb{R}, \\ \frac{dz_2}{dt} = -z_2, & z_2 \in \mathbb{R}, \end{cases} \quad (4.8)$$

Pour $\mu \neq 0$, il existe deux points fixes : $(z_1, z_2) = (0, 0)$ et $(z_1, z_2) = (\mu, 0)$. En particulier, pour $\mu < 0$, $(0, 0)$ est un noeud stable et $(\mu, 0)$ un col. Et pour $\mu > 0$, $(0, 0)$ est un col et $(\mu, 0)$ un noeud stable. Enfin, pour $\mu = 0$, le système admet un unique point d'équilibre $(0, 0)$ qui est un point col-noeud. Nous représentons ainsi en Figure 4.10 le portrait de phase du système (4.8) suivant les valeurs de μ .

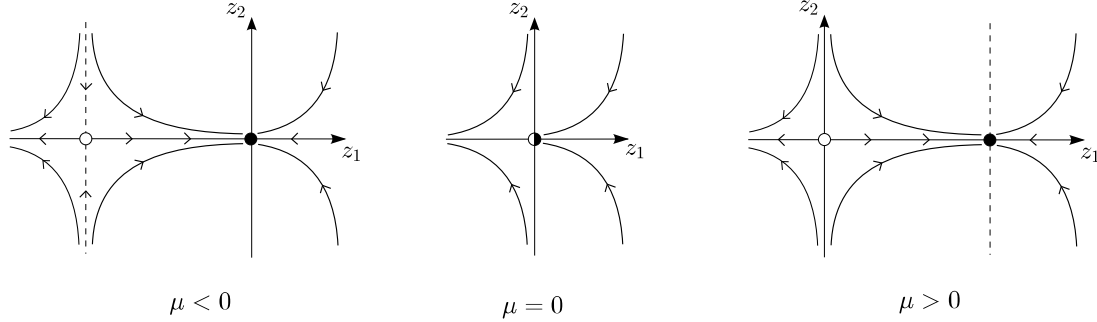


FIGURE 4.10 – Portraits de phase pour une bifurcation transcritique dans le cas de la dimension 2, où le paramètre de bifurcation est μ . Si $\mu < 0$, on a un point col et un noeud. En $\mu = 0$ (valeur de bifurcation), le col et le noeud fusionnent en un point col-noeud. Enfin, quand $\mu > 0$, le point col-noeud donne naissance à un col et un noeud où le col et le noeud d'avant la bifurcation ont finalement échangé leur stabilité.

Bifurcation fourche

Les bifurcations fourches surviennent pour les fonctions impaires au voisinage des points fixes non-hyperboliques. Le système générique de telles bifurcations dans le cas de la dimension 2 est donné par

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = \mu z_1 - z_1^3, & z_1, \mu \in \mathbb{R}, \\ \frac{dz_2}{dt} = -z_2, & z_2 \in \mathbb{R}, \end{cases} \quad (4.9)$$

Pour $\mu \leq 0$, le système (4.9) admet un unique point d'équilibre $(0, 0)$. Pour $\mu > 0$, le système admet trois points d'équilibre $(-\sqrt{\mu}, 0)$, $(0, 0)$ et $(\sqrt{\mu}, 0)$. Le point $(0, 0)$ est un col tandis que les points $(-\sqrt{\mu}, 0)$ et $(\sqrt{\mu}, 0)$ sont des noeuds stables. Nous représentons ainsi en Figure 4.11 le portrait de phase du système (4.8) suivant les valeurs de μ .

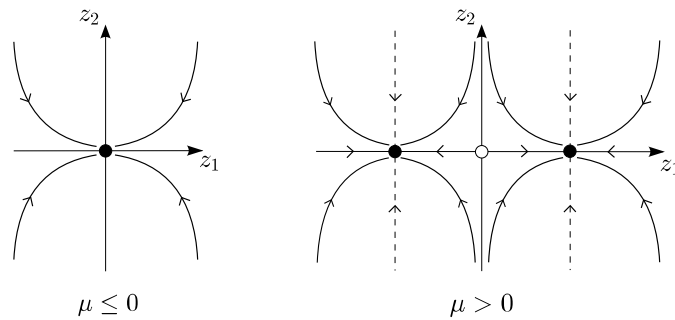


FIGURE 4.11 – Portraits de phase pour une bifurcation fourche dans le cas de la dimension 2, où le paramètre de bifurcation est μ . Si $\mu \leq 0$, on a unique point d'équilibre stable, tandis que pour $\mu > 0$, on a un col et deux noeuds stables. La valeur de bifurcation est donc $\mu = 0$.

Bifurcation homocline

La bifurcation homocline consiste en la naissance ou disparition d'un cycle limite par déformation d'une trajectoire homocline, comme montré en Figure 4.12. La Figure 4.12.A montre l'existence d'un cycle limite stable pour $I = c_1$. Pour $I = c_2$, les variétés stable et instable du point col se connectent et forment donc une trajectoire homocline, qui disparaîtra pour $I = c_3$. La Figure 4.12.B illustre l'existence d'un point stationnaire stable, d'un point col et ses variétés stable et instable pour $I = c_1$, qui se connectent pour $I = c_2$ en une trajectoire homocline, avant de disparaître pour $I = c_3$ en laissant place à l'apparition d'un cycle limite instable.

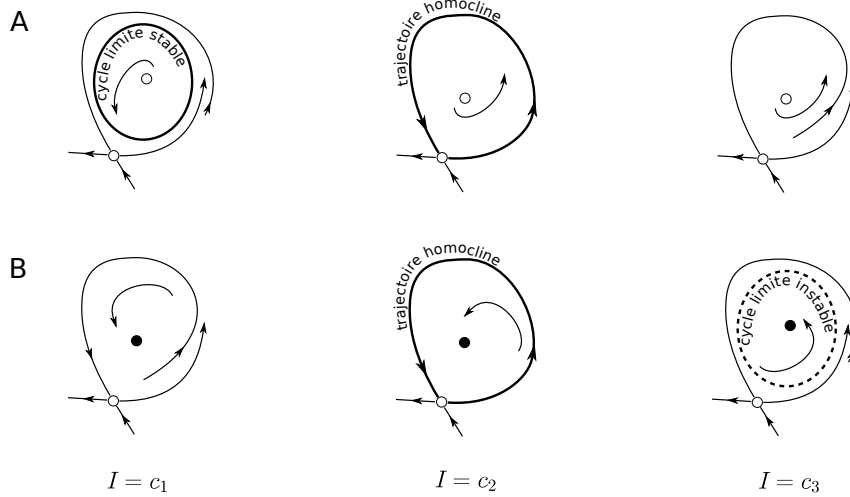


FIGURE 4.12 – Bifurcation homocline de champs de vecteurs du plan. (A) Bifurcation homocline supercritique. (B) Bifurcation homocline sous-critique.

Énonçons le résultat suivant portant sur la bifurcation homocline de champs de vecteurs du plan (Françoise, 2005).

Proposition 4.7.1. *On suppose que le système*

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = f(z_1, z_2) \\ \frac{dz_2}{dt} = g(z_1, z_2) \end{cases}$$

possède un point stationnaire (z_1^, z_2^*) de type col et qu'il présente une connexion homocline en ce point. Si la connexion homocline est simple, c'est-à-dire*

$$\sigma_0 = \left[\frac{\partial f}{\partial z_1} + \frac{\partial g}{\partial z_2} \right] (z_1^*, z_2^*) \neq 0$$

alors il ne peut naître par bifurcation de la connexion homocline qu'un cycle limite au plus et si ce cycle limite existe, il est stable si $\sigma_0 < 0$ et instable si $\sigma_0 > 0$.

Bifurcation col-noeud globale.

Dans ce paragraphe, nous décrivons, géométriquement, une bifurcation col-noeud globale, appelée *bifurcation col-noeud sur un cercle invariant* (saddle-node on invariant circle en anglais) ou *bifurcation sur un cycle limite* (saddle-node-onto-limit-cycle bifurcation en anglais). Ce type de bifurcation, de codimension supérieure à 1 contrairement à la bifurcation col-noeud locale, survient régulièrement dans les modèles neuronaux (voir Izhikevich (2007) et Gerstner et al. (2014)). Cette bifurcation est similaire à la bifurcation col-noeud locale à quelques différences

près (Figure 4.13) : avant la survenue de la bifurcation ($I = c_1$), la trajectoire se trouve être une hétérocline, tandis qu'au point de bifurcation ($I = c_2$) elle est homocline. Pour $I = c_3$, le point fixe col-noeud disparaît et persiste un cycle limite autour du seul point d'équilibre (instable) restant. Cette bifurcation col-noeud globale, comparée à la bifurcation col-noeud locale, dote le modèle de propriétés neurocomputationnelles fondamentalement différentes comme nous le verrons à la section suivante. Aussi, nous insistons sur la différence entre la bifurcation col-noeud sur un cercle invariant et la bifurcation homocline qui impliquent toutes les deux l'existence d'une trajectoire homocline. Une différence fondamentale entre les deux est que la première prend naissance depuis un point col-noeud, tandis que la seconde depuis un col. De plus, le point col persiste quand le paramètre de bifurcation change, tandis que le point col-noeud disparaît ou donne naissance à deux autres points stationnaires suivant la direction considérée de la bifurcation.

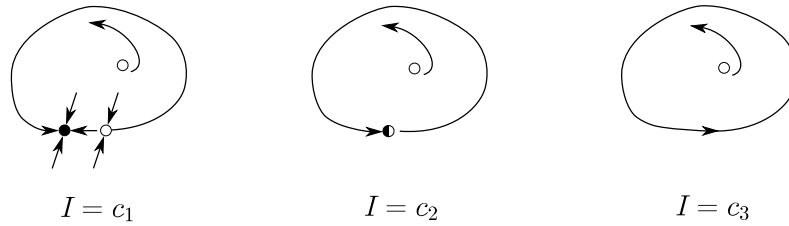


FIGURE 4.13 – Bifurcation col-noeud sur un cercle invariant en dimension deux. Pour $I = c_1$, on a un noeud stable et deux points d'équilibre instables, et la trajectoire du système est une hétérocline. Pour $I = c_2$, le noeud et un point d'équilibre instable (un col) collisionnent en un point col-noeud, et la trajectoire est alors une homocline. Pour $I = c_3$, le point col-noeud a disparu et un cycle limite persiste autour de l'équilibre instable restant.

4.8 Bifurcations et propriétés neurocomputationnelles

Dans cette section, nous mettons en évidence le lien entre les propriétés neurocomputationnelles du modèle et le type de bifurcation qui survient. Plus précisément, nous montrons que le type de bifurcation survenant dans un neurone détermine ses propriétés neurocomputationnelles. Pour plus de détails, nous renvoyons à [Izhikevich \(2000\)](#).

Classification de Hodgkin – Type 1 et Type 2. Deux principales classes de neurones existent :

- *Classe 1* : les neurones de cette classe peuvent décharger des potentiels d'actions à des fréquences arbitrairement petites, dépendamment de la force du courant d'injection appliqué. Les neurones de cette classe sont dits de type 1 ;
- *Classe 2* : les neurones de cette classe déchargent des potentiels d'actions dans un intervalle de fréquence relativement indépendant de la force du courant d'injection appliqué. Les neurones de cette classe sont dits de type 2.

La différence entre les deux classes s'illustre à travers leur relation courant-fréquence (courbe I-F) respective (Figure 4.14). La courbe I-F des neurones de la classe 1 augmente continûment (Figure 4.14.A) tandis que la courbe I-F de la classe 2 est discontinue (Figure 4.14.B).

Bifurcation col-noeud sur un cercle invariant – Type 1. Nous montrons, en suivant l'ouvrage de [Gerstner et al. \(2014\)](#), qu'une bifurcation col-noeud sur un cercle invariant entraîne nécessairement un comportement de type 1. Considérons le modèle de [Morris et Lecar \(1981\)](#). Supposons qu'au repos le modèle admette trois points d'équilibre dans une configuration décrite à la Figure 4.15 : un noeud stable (à gauche), un point selle au milieu, et un point fixe instable à droite. Lorsque le courant d'injection I augmente, la u -nullcline monte et entraîne en conséquence

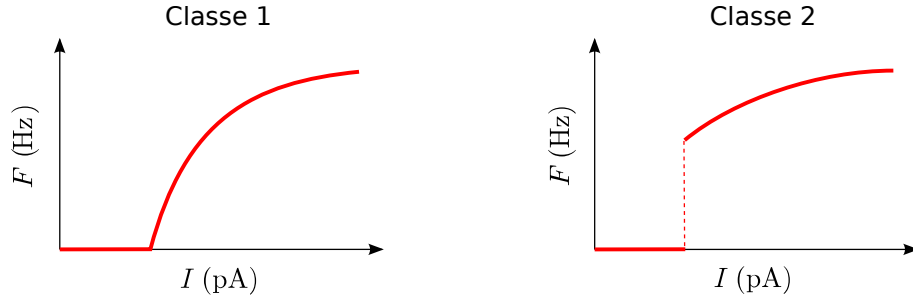


FIGURE 4.14 – Relation courant-fréquence (en rouge) pour les deux classes de neurones. **(A)** Classe 1 : la courbe I-F est continue. **(B)** Classe 2 : la courbe I-F est discontinue.

la collision du noeud stable et du selle en un point col-noeud (disons pour un $I = I_\theta$), avec existence d’une trajectoire homocline issue de ce dernier. Pour $I > I_\theta$, le point col-noeud disparaît pour laisser place à un cycle limite et donc à des oscillations du modèle. *Que pouvons-nous dire sur la fréquence de ce cycle limite ?* Pour des I très légèrement supérieurs à I_θ , ”le cycle limite ressent encore le fantôme du point fixe disparu, dans le sens où la vitesse du champs de vecteurs dans cette région est très faible” (Gerstner et al., 2014). Autrement dit, ”tandis que le point fixe a disparu, les ruines de ce dernier sont encore présentes dans l’espace des phases”. De cette façon, le cycle limite admet une fréquence nulle pour $I = I_\theta$ et augmentera continûment à mesure que I augmente. D’où l’appartenance d’un neurone à la classe 1 pour lequel une bifurcation col-noeud sur un cercle invariant survient.

Bifurcation col-noeud – Type 2. Il n’y a aucune raison que le cycle limite apparaisse seulement au point de bifurcation. Il peut tout aussi bien exister avant la survenue de la bifurcation. Dans ce cas, ”le cycle ne passe pas à travers les ruines du point fixe disparu et exhibe une fréquence non nulle” (Gerstner et al., 2014), contrairement à la bifurcation col-noeud sur un cercle invariant. Ainsi, un tel neurone appartient à la classe 1.

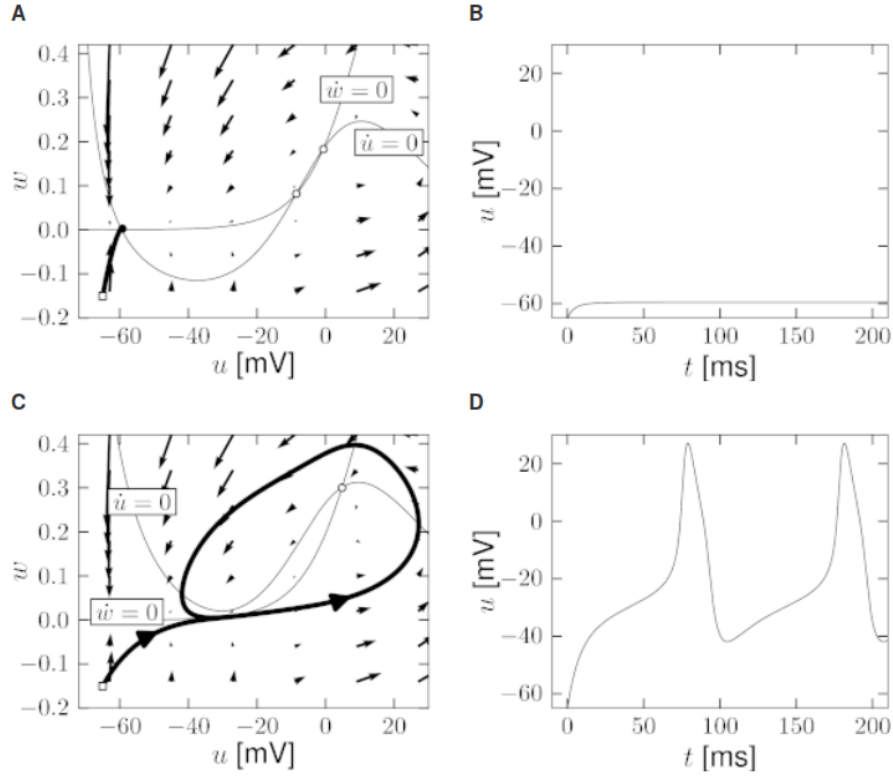


FIGURE 4.15 – Bifurcation col-noeud sur un cercle invariant dans le modèle de Morris-Lecar. (A) Null-clines pour $I = 0$. Une trajectoire débutant à $(-65, -0.15)$ (carré blanc) converge vers le point d'équilibre stable à $(-59, 0)$. (B) Série temporelle du potentiel membranaire montrée en (A). (C) Null-clines pour $I = 45$. Le point fixe stable en (A) a collisionné avec le point selle en un point col-noeud, qui a disparu pour laisser place à un cycle limite autour du troisième point fixe (instable). (D) Série temporelle du potentiel membranaire montrée en (C). Tiré de [Gerstner et al. \(2014\)](#).

Génération systématique de modèles à base de conductance *non-spikings* dotés
de capacités de généralisation

Sommaire

5.1	Motivation et structure du chapitre	96
5.2	Structure de bifurcation des modèles à base de conductance <i>non-spikings</i>	96
5.3	Fonctions de coûts	100
5.4	L'approche mono-objectif peut échouer à l'obtention de modèles dotés de capacités de généralisation	101
5.5	Optimisation multi-objectif	103
5.5.1	Deux approches multi-objectifs différentes	104
5.5.2	Présentation des grands principes des algorithmes évolutionnaires multi-objectifs	106
5.5.3	Algorithme à évolution différentielle multi-objectif (DEMO)	108
5.6	Obtention de modèles à base de conductance <i>non-spikings</i> avec capacité de généralisation	109
5.6.1	Variante multi-objectif adaptée à l'obtention de MBCs <i>non-spikings</i> dotés de capacité de généralisation (DEMO/rand/best/biased)	109
5.6.2	Processus de prise de décision	110
5.6.3	Résultats de l'approche DEMO/rand/best/biased	112
5.7	Une autre approche possible ? L'approche mono-objectif	113
5.8	Conclusion et perspectives	115

Neurons are dynamical systems.
Eugène M. Izhikevich, *Dynamical systems in neuroscience*, 2007.

5.1 Motivation et structure du chapitre

Dans le Chapitre 3, plusieurs modèles étaient testés pour caractériser le comportement des neurones RIM, AIY et AFD. Nous proposons une méthodologie *in silico* basée sur une optimisation mono-objectif pour sélectionner un modèle parmi l'ensemble des modèles testés. Le modèle $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ a été adopté pour les neurones RIM et AFD, tandis que $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$ l'a été pour AIY. Chacun de ces modèles obtenait, d'une part, une forte consistance avec l'état de l'art sur l'existence et la nature des canaux ioniques dans chacun d'eux et, d'autre part, reproduisait très fidèlement l'évolution des potentiels membranaires pour les stimuli considérés dans la procédure d'estimation des paramètres (Figure 3.6). Dans ce chapitre, nous montrons que l'approche mono-objectif peut néanmoins échouer à doter les modèles d'une capacité de généralisation, définie comme la capacité du modèle à prédire des comportements du neurone pour des stimuli qui n'ont pas été considérés dans la procédure d'optimisation. La capacité de généralisation est une caractéristique essentielle pour juger la qualité d'un modèle. En ce sens, le but de ce chapitre est de proposer une méthode permettant une génération systématique de modèles à base de conductance (MBC) de neurones *non-spikings* pourvus de cette capacité prédictive.

Une caractéristique fondamentale dont le modèle doit être doté pour obtenir une capacité de généralisation est de partager la même *structure de bifurcation* du neurone considéré (Izhikevich, 2007). On entend par *structure de bifurcation* l'ensemble des bifurcations que le neurone entreprend. Nous renvoyons au Chapitre 4 dans lequel sont présentés les objets mathématiques que représentent les bifurcations. Dans le cas des MBCs *non-spikings*, nous montrons en Section 5.2 que le courant d'équilibre total I_∞ les détermine toutes. En Section 5.4, nous réalisons une optimisation mono-objectif des modèles associés à chacun des neurones pour un ensemble de stimuli (Figure 5.1). Nous montrons que même si les traces de voltages pour ces stimuli sont très précisément reproduites par les modèles, ces derniers échouent à prédire des réponses acceptables du neurone à des nouveaux stimuli. Nous montrons qu'une raison à cela est que la structure de bifurcation du modèle n'est pas celle dont le neurone est doté, venant de la non-préservation de la forme du courant d'équilibre total. Une nouvelle approche multi-objectif est alors proposée, dans laquelle le courant d'équilibre total est un objectif poursuivi en plus des traces de voltage. Ainsi, en Section 5.5, nous présentons les bases de l'optimisation multi-objectif et en Section 5.6 sont décrits les résultats obtenus, montrant qu'une telle approche permet bien au modèle d'obtenir la capacité de généralisation attendue et désirée.

5.2 Structure de bifurcation des modèles à base de conductance *non-spikings*

Comme présenté en détail au Chapitre 2, la dynamique du potentiel membranaire V d'un MBC est décrit par une équation générale de la forme

$$C\dot{V} = - \sum_{ion} I_{ion} + I \quad (5.1)$$

où C est la capacitance membranaire, $\sum_{ion} I_{ion}$ est le courant total circulant à travers la membrane cellulaire, et I un courant d'injection artificiel que l'expérimentateur soumet au neurone. Les courants I_{ion} prennent la forme

$$I_{ion} = g_{ion} m_{ion}^a h_{ion}^b (V - E_{ion})$$

où m (*resp.* h) dénote la probabilité qu'une porte d'activation (*resp.* d'inactivation) soit dans l'état ouvert : a et b représentent respectivement le nombre de portes d'activation et d'inactivation ; g_{ion} est la conductance maximale associée au type ion et E_{ion} le potentiel d'inversion. La

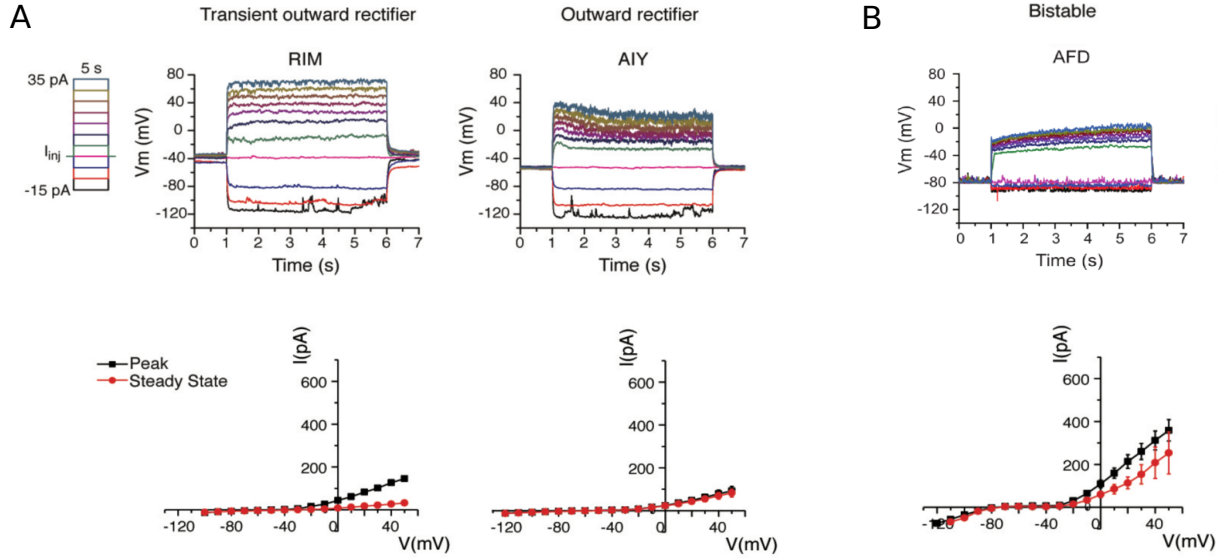


FIGURE 5.1 – Enregistrements *in vivo* de l’activité de trois neurones *non-spikings* représentatifs de la diversité neuronale *non-spiking* actuelle du nématode *C. elegans*. **(Haut)** Evolution du potentiel membranaire durant 5 secondes pour une série de courants d’injections de -15pA à 35pA par pas de 5pA. **(Bas)** Courbes courant-voltage obtenues en moyennant plusieurs enregistrements voltage-clamp (RIM : $n = 3$; AIY : $n = 7$; AFD : $n = 3$). Le courant *peak* est la valeur maximum que prend le courant durant les 100 premiers millisecondes pour chaque voltage fixé. Le courant d’équilibre mesuré est la valeur du courant durant les 50 dernières millisecondes pour chaque pas de voltage. **(A)** Comportement de type “linéaire” avec un courant d’équilibre total (voir Section 2.10) strictement monotone. **(B)** Comportement bistable avec un courant d’équilibre en $\mathcal{N}$. Cette figure a été reproduite de Liu et al. (2018) avec l’accord des auteurs.

dynamique des variables d’activation m et d’inactivation h est gouvernée par l’équation

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty}(V) - x}{\tau_x(V)}, \quad x \in \{m, h\} \quad (5.2)$$

où

$$x_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^x - V}{k_x}\right)}, \quad x \in \{m, h\}$$

avec $V_{1/2}^x$ et k_x sont des paramètres constants.

Points d’équilibre des modèles à base de conductance. Les valeurs d’équilibres de m et h , notées respectivement m_* et h_* , des portes d’activation et d’inactivation sont déterminées en considérant l’équation (5.2) nulle. On obtient respectivement $m_* = m_{\infty}(V_*)$ et $h_* = h_{\infty}(V_*)$, de telle sorte que m_* et h_* s’écrivent uniquement en fonction de la valeur d’équilibre V_* . Ce dernier se déduit en considérant, d’une part, les variables m et h à leurs équilibres dans l’équation (5.1) et, d’autre part, en considérant l’équation $\dot{V} = 0$. De cette manière, le point d’équilibre V_* est la solution de l’équation

$$I_{\infty}(V) = I. \quad (5.3)$$

où I_{∞} est le courant d’équilibre total (voir Section 2.10) de la forme

$$I_{\infty}(V) = \sum_{ion} I_{ion\infty}(V)$$

avec

$$I_{ion\infty}(V) = g_{ion} m_{ion\infty}^a(V) h_{ion\infty}^b(V) (V - E_{ion})$$

L'équation (5.3) signifie que les valeurs d'équilibres V_* correspondent, géométriquement, à l'intersection entre le courant d'équilibre I_∞ et une ligne horizontale $I = c$ où c est une constante. Il existe deux types de courbes expérimentales I_∞ , monotone croissante et en $\mathcal{N}$ (Figure 5.2). Chacune confère au modèle des propriétés neurocomputationnelles fondamentalement différentes que nous décrivons maintenant.

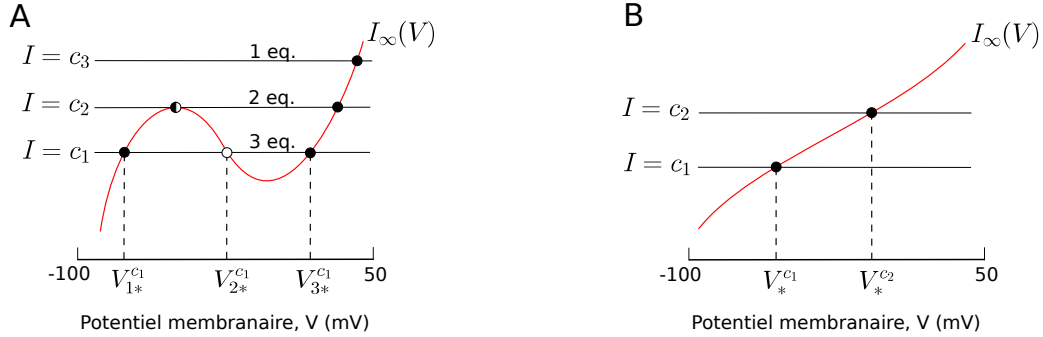


FIGURE 5.2 – Points d'équilibres des modèles à base de conductance, correspondant à l'intersection entre I_∞ et la ligne horizontale $I = c$, où c est une constante. **(A)** Un courant d'équilibre total I_∞ strictement monotone implique un unique point d'équilibre pour toute valeur de I , noté V_* . **(B)** Un courant d'équilibre I_∞ en $\mathcal{N}$ entraîne un, deux ou trois points d'équilibre suivant la valeur de I . En effet, quand $I = c_1$, on a trois points d'équilibre, notés $V_{1*}^{c_1}$, $V_{2*}^{c_1}$ et $V_{3*}^{c_1}$. Quand I augmente, on a collision des deux points fixes $V_{1*}^{c_1}$ et $V_{2*}^{c_1}$ respectivement stable et instable. La valeur $I = c_2$ à laquelle les équilibres collisionnent est appelée *valeur de bifurcation*. Pour cette valeur de I , on a deux équilibres. Pour $I > c_2$, par exemple $I = c_3$, le système admet un unique équilibre. Par souci de clarté et de lisibilité, ne sont représentés que les équilibres pour $I = c_1$.

Courant d'équilibre total I_∞ strictement monotone. Les modèles à base de conductance ayant un courant d'équilibre strictement monotone admettent un unique point d'équilibre pour toute valeur de I . En effet, le point d'intersection entre le courant d'équilibre total I_∞ et une ligne horizontale $I = c$, où c est une constante, est unique (Figure 5.2.A). Différents types de comportements du système peuvent en résulter. Le premier, illustré à la Figure 5.3.A, est caractérisé par l'apparition de cycles limites suite à la perte de stabilité d'un point d'équilibre (caractérisant le potentiel de repos), entraînant des *spikes* du neurone : c'est une bifurcation de Hopf. Un deuxième type de comportement est le cas où le point d'équilibre stable ne perd pas sa stabilité sous l'effet de la variation du paramètre I . Plusieurs comportements peuvent alors avoir lieu. Un premier est le cas où le point d'équilibre est globalement asymptotiquement stable pour toute valeur de I (Figure 5.3.B). Dans ce cas, aucun *spike* ne survient et le système exhibe un comportement de type "linéaire" à l'instar des neurones RIM et AIY : plus l'intensité du stimulus I augmente, plus grande est la réponse de potentiel membranaire V . Un autre comportement peut résulter de l'imbrication de cycles limites stables et instables autour du point d'équilibre stable. Dans ce cas, des *spikes* peuvent apparaître. En conclusion, la configuration nécessaire que doit adopter un MBC pour modéliser adéquatement un neurone *non-spiking* est celle illustrée en Figure 5.3.B.

Courant d'équilibre total I_∞ en $\mathcal{N}$. Les modèles à base de conductance ayant un courant d'équilibre en $\mathcal{N}$ admettent nécessairement des bifurcations col-noeuds : le nombre de points d'équilibre du système dépend de la valeur du stimulus I (Figure 5.2.B). Trois différents types d'une telle bifurcation sont illustrés à la Figure 5.4. Les Figures 5.4.A et 5.4.B représentent les cas où le point d'équilibre situé sur la branche extrême droite de I_∞ est instable. Ces deux configurations entraînent des *spikes* au delà d'une certaine valeur de I (pour $I > c_2$ sur la Figure 5.4). La différence entre elles se situe au niveau du fait qu'avant la bifurcation ($I < c_2$), la

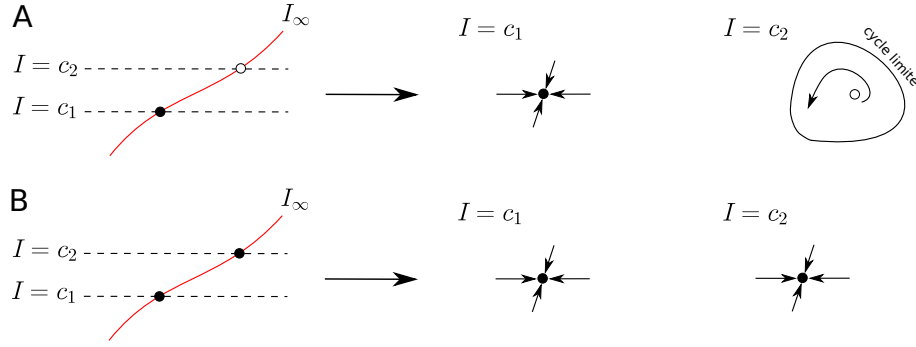


FIGURE 5.3 – Exemples de comportements possibles pour un modèle à base de conductance au courant d’équilibre total strictement monotone. **(A)** Le point d’équilibre stable, caractérisant le potentiel de repos, perd sa stabilité pour $I = c_2$ et donne naissance à un cycle limite. Des *spikes* surviennent alors. **(B)** L’unique point d’équilibre est globalement asymptotiquement stable pour toute valeur de I . Aucun *spike* ne survient et le modèle affiche un comportement de type ”linéaire”.

trajectoire en Figure 5.4 se trouve être une hétérocline et qu’au moment de la bifurcation ($I = c_2$) elle devient une homocline. Nous renvoyons au Chapitre 4 pour plus de détails sur les notions d’homocline et d’hétérocline. La dernière cas que nous illustrons en Figure 5.4.C représente le point d’équilibre situé sur la branche extrême droite de I_∞ comme un point fixe stable. Une telle configuration est la seule pouvant ne pas entraîner de *spikes*.

Remarques :

- Les résultats énoncés dans ce chapitre sont dépendant du fait que I soit le paramètre de bifurcation. Dans le cas de bifurcations de codimension deux, ou si d’autres paramètres du système sont considérés comme le paramètre de bifurcation, d’autres types de bifurcations peuvent survenir dont nous ne parlerons pas ici. Pour le lecteur intéressé, nous renvoyons à Izhikevich (2000) et Izhikevich (2007) ;
- Il convient ici de noter que seules des bifurcations de Hopf peuvent survenir dans un modèle possédant un courant d’équilibre total monotone : des bifurcations col-noeuds ne peuvent exister. En revanche, dans un modèle avec un courant d’équilibre en $\mathcal{N}$, possédant nécessairement des bifurcations col-noeuds, peuvent aussi survenir des bifurcations de Hopf ;
- Il est évident, géométriquement, que ni bifurcations transcritiques, ni bifurcations fourches (décrites au Chapitre 4) ne peuvent survenir lorsque I est considéré comme le paramètre de bifurcations ;
- La bifurcation col-noeud sur un cercle invariant est aussi appelée *bifurcation sur un cycle limite* (*saddle-node-onto-limit-cycle bifurcation* en anglais) (Gerstner et al., 2014). Ce type de bifurcation, à l’instar des bifurcations de Hopf et col-noeud locale, est omniprésent dans les modèles neuronaux (voir Izhikevich (2007) et Gerstner et al. (2014) pour de nombreux exemples).

Conclusion. Considérant le courant d’injection I comme paramètre de bifurcation, seules des bifurcations col-noeuds locales peuvent survenir dans les MBCs *non-spikings*. Autrement, des *spikes* surviendraient. L’apparition d’une bifurcation col-noeud locale entraîne un comportement bistable du neurone, à l’instar du neurone AFD, et n’est déterminée que par la forme en $\mathcal{N}$ du courant d’équilibre total I_∞ . Une forme monotone de ce dernier entraîne pour les neurones *non-spikings* un comportement de type ”linéaire”, à l’instar des neurones RIM et AIY, sans aucune survenue de bifurcation. Finalement, nous pouvons établir que le courant d’équilibre total détermine d’une part la structure des bifurcations d’un neurone *non-spiking* ainsi que les

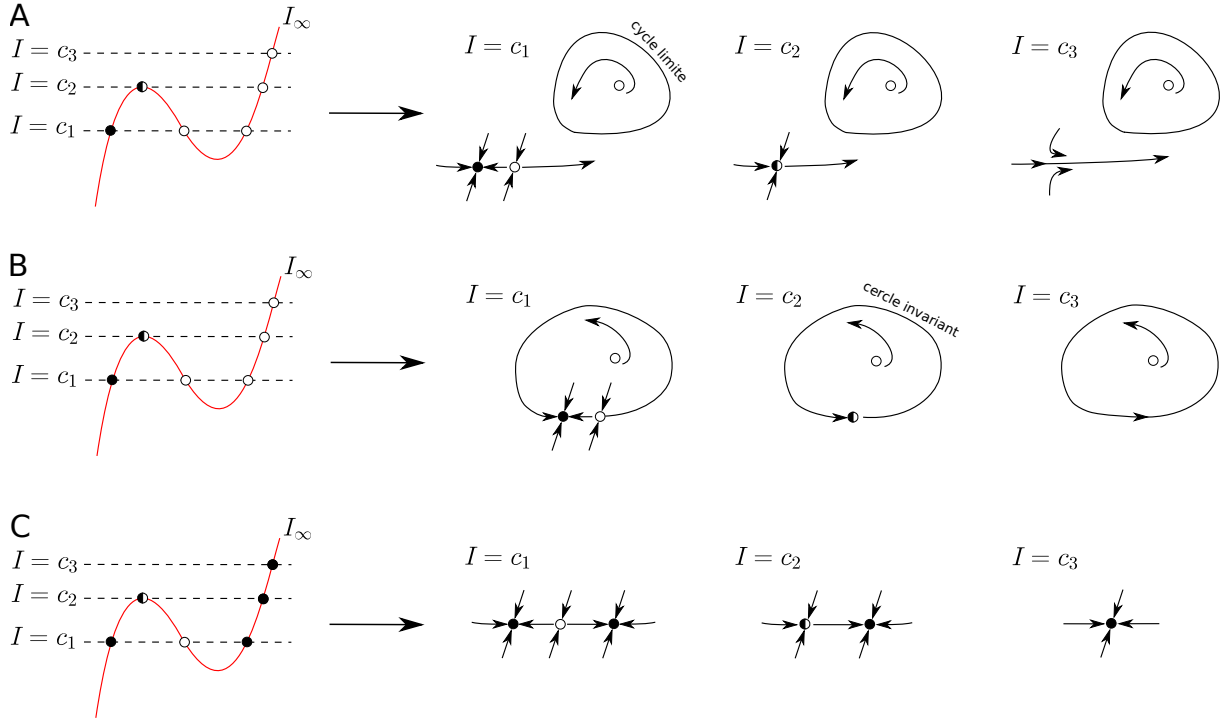


FIGURE 5.4 – Trois différents types de bifurcations col-noeuds dans un modèle à base de conductance. **(A)** Bifurcation col-noeud locale dans laquelle le point d'équilibre stable (noeud), correspondant au potentiel de repos, coexiste avec deux points d'équilibre instables (cols) pour $I = c_1$. Quand I augmente, le noeud et un col vont fusionner ($I = c_2$), puis disparaître ($I = c_3$). Le potentiel de repos n'existant plus, la trajectoire du système tend alors vers le cycle limite stable, correspondant à l'existence de *spikes* du neurone. **(B)** Bifurcation col-noeud globale, appelée *bifurcation col-noeud sur un cercle invariant*. Celle-ci est similaire à celle décrite en (A), à la différence qu'au moment de la bifurcation ($I = c_2$) la trajectoire est un cercle invariant correspondant à une homocline (trajectoire débutant et terminant au même point d'équilibre). Cette bifurcation, comme la précédente, entraîne des *spikes* pour tout $I > c_2$. **(C)** Bifurcation col-noeud locale dans laquelle l'unique point d'équilibre pour tout $I > c_2$ est un noeud. Cette configuration est la seule pouvant ne pas entraîner de *spikes*.

valeurs auxquelles elles surviennent, et d'autre part la valeur d'équilibre de la réponse du potentiel gradué à un stimuli donné.

5.3 Fonctions de coûts

Dans l'objectif d'estimer l'ensemble des paramètres des modèles pour les doter d'une capacité de généralisation, des fonctions coûts doivent être définies (voir Section 3.2.1 pour une présentation générale des fonctions coûts et de leurs implications en modélisation). Dans cette section nous définissons ainsi les deux fonctions coûts, relatives au voltage et au courant d'équilibre total I_∞ , utilisées dans la suite du chapitre.

Voltage. La fonction de coût associée au potentiel membranaire, noté f_V , est la racine de l'erreur quadratique moyenne normalisée par son niveau de bruit (écart type). Le niveau de bruit, noté σ , est estimé en suivant le protocole décrit dans Willms et al. (1999), consistant à considérer une fenêtre de temps sur laquelle la courbe est relativement plate et à en calculer son

5.4. L'approche mono-objectif peut échouer à l'obtention de modèles dotés de capacités de généralisation

écart type par rapport à la moyenne. Ainsi, f_V prend la forme générale suivante :

$$f_V(\theta_V) = \frac{1}{|I|} \sum_I \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_t (V_{exp}(I, t) - V_{\theta_V}(I, t))^2}}{\sigma_I} \quad (5.4)$$

où $V_{exp}(I, t)$ sont les voltages *expérimentaux* montrés en Figure 5.1 et $V_{\theta_V}(I, t)$ les voltages *estimés* par le modèle où θ_V est le vecteur contenant les paramètres relatifs au voltage (voir Annexe 5.8) ; $t \in [0, 50ds]$ est le temps biologique considéré où $\Delta t = 0.004ds$; $N = 12500$ est le nombre de points de données, et I correspond au stimuli successifs appliqués au neurone, allant de -15pA jusqu'à 25pA par pas de 5pA.

Courant d'équilibre total I_∞ . La donnée que nous cherchons à reproduire est la *moyenne* du courant d'équilibre (RIM : $n = 3$; AIY : $n = 7$; AFD : $n = 3$), illustrée en Figure 5.1.C. Celle-ci est capturée en minimisant la racine de l'erreur quadratique moyenne normalisée par son écart type, noté σ . Ainsi, la fonction de coût associée au courant d'équilibre, notée f_∞ , est définie par

$$f_\infty(\theta_{SS}) = \frac{1}{|V_H|} \sum_{V_H} \frac{\sqrt{(I_\infty^{exp}(V_H) - I_\infty^{\theta_{SS}}(V_H))^2}}{\sigma_{V_H}} \quad (5.5)$$

où $I_\infty^{exp}(V)$ est la moyenne expérimentale (Figure 5.1) et $I_\infty^{\theta_{SS}}(V)$ celle estimée où θ_{SS} est le vecteur contenant les paramètres relatifs au courant d'équilibre (voir Annexe 5.8) ; V_H correspond à une série de voltage allant de -100mV à 50mV par pas de 10mV, et σ_{V_H} le bruit expérimental (écart type).

Les conditions initiales considérées comme paramètres à estimer. Nous insistons sur le fait que les conditions initiales m_0 et h_0 du système sont considérées comme des paramètres à estimer au même titre que les autres. Il est important de ne pas les fixer, en particulier pour les systèmes multistables (systèmes possédant plusieurs états d'équilibres stables), comme pour le neurone AFD qui en possède deux. Pour de tels systèmes, la convergence vers l'un des états aux dépens des autres dépend de ses conditions initiales. Une mauvaise initialisation du système pourrait donc entraîner l'incapacité du système à reproduire les données. Ainsi, en considérant m_0 et h_0 comme des paramètres libres à estimer, l'algorithme peut s'échapper des "mauvaises" régions dans l'espace des solutions qui sont dues à un mauvais choix des conditions initiales, et permettre ainsi la convergence de l'algorithme vers un optimum global.

L'ensemble des paramètres estimés est considéré dans un intervalle de valeur biologiquement pertinent décrit à la Table 5.1.

5.4 L'approche mono-objectif peut échouer à l'obtention de modèles dotés de capacités de généralisation

Dans cette section, nous montrons qu'une approche mono-objectif telle qu'employée dans le chapitre précédent peut échouer à l'obtention de modèles dotés de capacité de généralisation (*i.e.* la capacité à prédire des réponses neuronales associées à des stimuli qui n'ont pas été considérés dans la procédure d'estimation des paramètres). Pour ce faire, nous réalisons, pour chacun des neurones RIM, AIY et AFD, une optimisation des potentiels membranaires relatifs à des stimuli de -15pA à 25pA par pas de 5pA (Figure 5.1) via l'algorithme à évolution différentielle. Les traces de voltages pour des stimuli de 30pA et 35pA sont utilisées pour évaluer la capacité de généralisation des modèles obtenus.

Paramètres	Valeur minimum	Valeur maximum
$g_{Ca}, g_{Kir}, g_K, g_L$	$0nS$	$50nS$
E_{Ca}	$20mV$	$150mV$
E_K	$-100mV$	$0mV$
E_L	$-80mV$	$30mV$
$V_{1/2}^m, V_{1/2}^h, V_{1/2}^{Kir}$	$-90mV$	$0mV$
k_m	$0mV$	$30mV$
k_h, k_{Kir}	$-30mV$	$0mV$
τ_m, τ_h	$0ds$	$15ds$
m_0, h_0	0	1
C	0	10

TABLE 5.1 – Bornes minimale et maximale des valeurs de paramètres (Wicks et al., 1996; Izhi-kevich, 2007; Liu et al., 2018; Naudin et al., 2020).

Le cas AFD. Nous montrons en Figure 5.5 les résultats obtenus par l’approche mono-objectif pour le neurone AFD. Le modèle reproduit de façon très précise l’ensemble des traces de voltages considérées dans la procédure d’estimation des paramètres, qui correspond aux traces obtenues pour des stimuli de $-15pA$ à $25pA$ par pas de $5pA$ (Figure 5.5.A). En Figure 5.5.B est montré le courant d’équilibre I_∞ résultant, à partir duquel deux observations peuvent être formulées : (i) le courant d’équilibre expérimental est logiquement précisément reproduit entre $-15pA$ et $25pA$ (droites rouges), et (ii) le courant d’équilibre estimé se détériore complètement pour des valeurs plus grandes que $25pA$, impliquant théoriquement (voir Section 5.2) un changement drastique de la dynamique neuronale du neurone AFD pour des stimuli supérieurs à $25pA$. La Figure 5.5.C confirme ce changement non-physiologique du potentiel membranaire pour les traces relatives à $30pA$ et $35pA$ qui n’ont pas été pris en compte dans la construction du modèle. Cela s’explique par le fait que le courant d’équilibre exhibe une deuxième aberrante et inattendue forme en $\mathcal{N}$ pour $I > 25$, entraînant une deuxième bifurcation col-noeud à $I \simeq 28.4$ (Figure 5.5.D) expliquant le saut drastique des potentiels membranaires vers un nouvel état stable de haut voltage. Ainsi, il peut être conclu que le modèle échoue à prédire des réponses neuronales à des stimuli qui n’ont pas été pris en compte dans la procédure d’estimation des paramètres, le rendant inadéquat pour décrire le comportement du neurone AFD.

Le cas RIM. Comme dans le cas du neurone AFD, la Figure 5.6.A illustre la grande précision avec laquelle le modèle reproduit les données expérimentales des voltages considérés dans le processus d’optimisation, *i.e.* pour des stimuli allant de $-15pA$ à $25pA$ par pas de $5pA$. De plus, la Figure 5.6.B révèle que le courant d’équilibre ne se détériore pas pour des valeurs supérieures à $25pA$, tel que le modèle devrait obtenir une capacité de généralisation relativement bonne pour des nouveaux stimuli. Cela est confirmé par la Figure 5.6.C qui montre que les traces de validation (en bleue claire) sont précisément reproduites. Néanmoins, si nous analysons le courant d’équilibre dans l’intervalle $I \in [-2pA; 8pA]$ (*i.e.* l’espace entre les deux droites rouges en Figure 5.6.B), nous pouvons observer une détérioration de sa forme : en lieu et place d’une forme monotone, deux formes en $\mathcal{N}$. En conséquence, deux bifurcations col-noeuds surviennent entraînant de nombreux sauts de voltages (Figure 5.6.D). Ainsi, le modèle n’exhibe pas un comportement de type “linéaire” comme on s’y attendrait, le rendant inadéquat à la description du comportement du neurone RIM pour une plus large plage de stimuli.

Le cas AIY. Comme montré en Figure 5.7.A, le modèle est capable de prédire assez précisément des nouvelles traces de voltages (relatives à $30pA$ et $35pA$). Cependant, on peut observer en Figure 5.7.B une détérioration relativement grande du courant d’équilibre total pour des stimuli

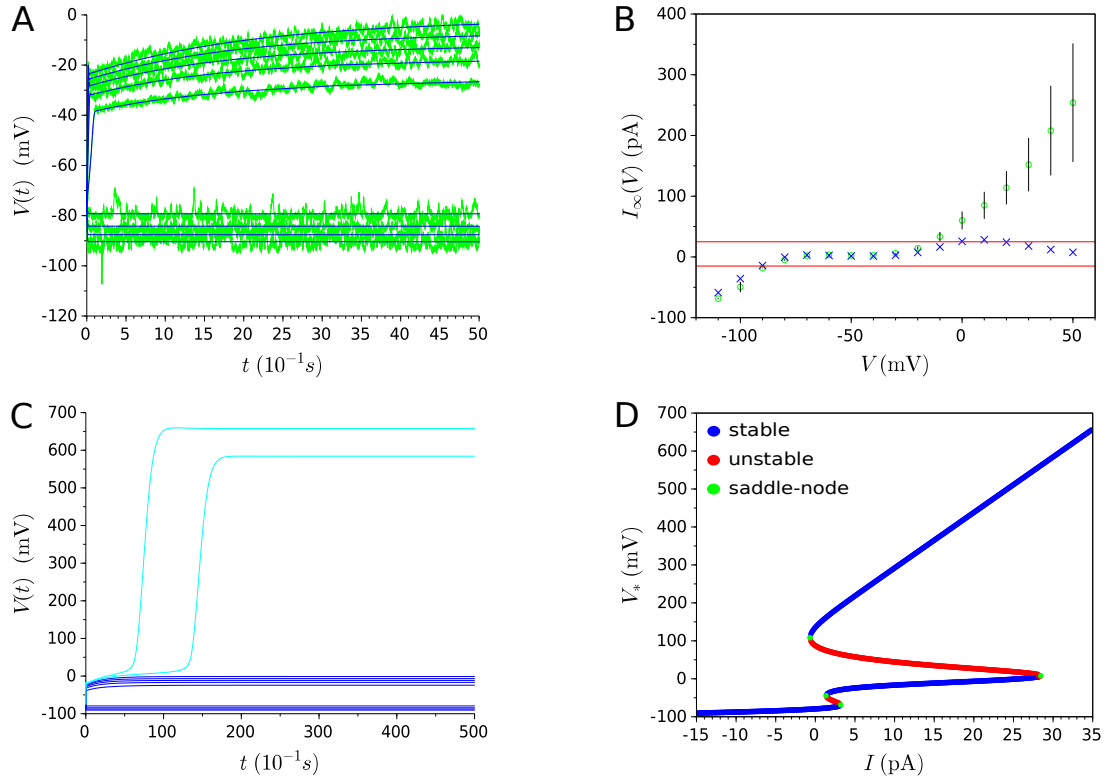


FIGURE 5.5 – Résultats de l’optimisation mono-objectif (évolution des potentiels membranaires) pour le neurone AFD : **(A)** Les données expérimentales (représentées en vert) et le modèle $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ coïncident pour des stimuli allant de -15pA à 25pA par pas de 5pA. **(B)** Le courant d’équilibre total expérimental est représenté par des cercles verts, tandis que celui résultant de l’optimisation des voltages en (A) est représenté par des croix bleues. Les lignes rouges délimitent l’intervalle de stimuli [-15pA ; 25pA]. **(C)** Les courbes bleues foncées représentent l’évolution des voltages pour les mêmes stimuli qu’en (A), tandis que celles bleues claires représentent les traces de voltages relative à des stimuli qui n’ont pas été utilisés dans la procédure d’optimisation (30pA et 35pA). Ces dernières montrent un changement drastique dans la dynamique des potentiels membranaires. À cet égard, notons bien la différence d’échelle de l’axe des ordonnées entre (A) et (C). **(D)** Diagramme de bifurcation. Quatre bifurcations col-noeuds surviennent, pour des stimuli de $I \approx -0.66$, $I \approx 1.36$, $I \approx 3.19$ et $I \approx 28.4$.

supérieurs à 35pA, laissant penser que le modèle ne réussira pas à caractériser convenablement les réponses de voltage pour ces hauts stimuli.

5.5 Optimisation multi-objectif

Nous montrions dans la section précédente qu’une détérioration du courant d’équilibre total I_{∞} entraînait un manque de capacité de généralisation du modèle. Cela s’expliquait par le fait que ce courant détermine la structure de bifurcations des neurones *non-spikings*, d’où l’importance de le reproduire précisément. Pour ce faire, une approche multi-objectif est considérée dans laquelle, en plus des potentiels membranaires, le courant d’équilibre total est cherché à être capturé. Dans cette section, nous présentons les bases théoriques des approches multi-objectifs, à partir desquelles notre approche visant l’obtention de MBCs *non-spikings* dotés de capacités de généralisations est développée.

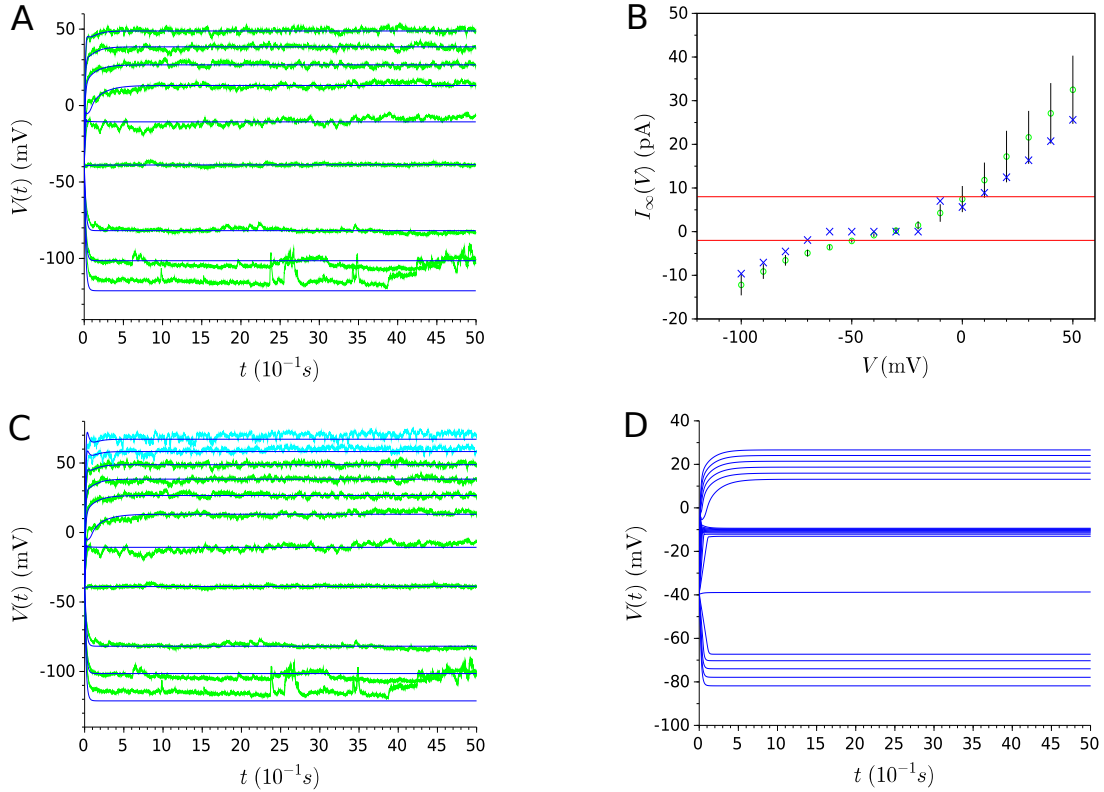


FIGURE 5.6 – Résultats de l’optimisation mono-objectif (évolution des potentiels membranaires) pour le neurone RIM : **(A)** Les données expérimentales (représentées en vert) et le modèle $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ coïncident pour des stimuli allant de -15pA à 25pA par pas de 5pA. **(B)** Le courant d’équilibre total expérimental est représenté par des cercles verts, tandis que celui résultant de l’optimisation des voltages en (A) est représenté par des croix bleues. Les lignes rouges délimitent l’intervalle de stimuli [-15pA ; 25pA]. **(C)** Les courbes bleues foncées représentent l’évolution des voltages pour les mêmes stimuli qu’en (A), tandis que celles bleues claires représentent les traces de voltages relative à des stimuli qui n’ont pas été utilisés dans la procédure d’optimisation (30pA et 35pA). **(D)** Évolution du potentiel membranaire du modèle pour des stimuli allant -5pA à 15pA par pas de 1pA. De nombreux sauts de voltage surviennent en raison des deux formes en $\mathcal{N}$ que prend le courant d’équilibre total I_∞ , exhibé en (B) entre les lignes rouges.

5.5.1 Deux approches multi-objectifs différentes

Une optimisation multi-objectif désigne un processus d’optimisation dans lequel plusieurs objectifs (ou fonctions coûts) doivent être simultanément optimisés. Pour y parvenir, deux principales approches se distinguent dans la littérature, en particulier dans le cadre des modèles à base de conductances. Pour une longue discussion concernant celles-ci, nous renvoyons à [Deb \(2014\)](#).

La première approche, privilégiée par exemple par [Weaver et Wearne \(2006\)](#), [Buhry et al. \(2012\)](#) et [Venkadesh et al. \(2018\)](#), consiste à *sommer* les différentes fonctions coûts et à leur assigner des *poids* pour indiquer leur importance relative. Dans ce cas, on transforme une optimisation multi-objectif en une optimisation mono-objectif puisqu’alors une unique fonction coût, somme de toutes celles qui doivent être optimisées, est utilisée. Mathématiquement, cela se traduit par la recherche d’une solution $\theta_{opt} \in \mathbb{R}^d$ qui satisfait

$$\min_{\theta \in \mathbb{R}^d} \sum_{k=1}^M \omega_k f_k(\theta), \quad M \geq 2, \quad k \in \mathbb{N}, \quad (5.6)$$

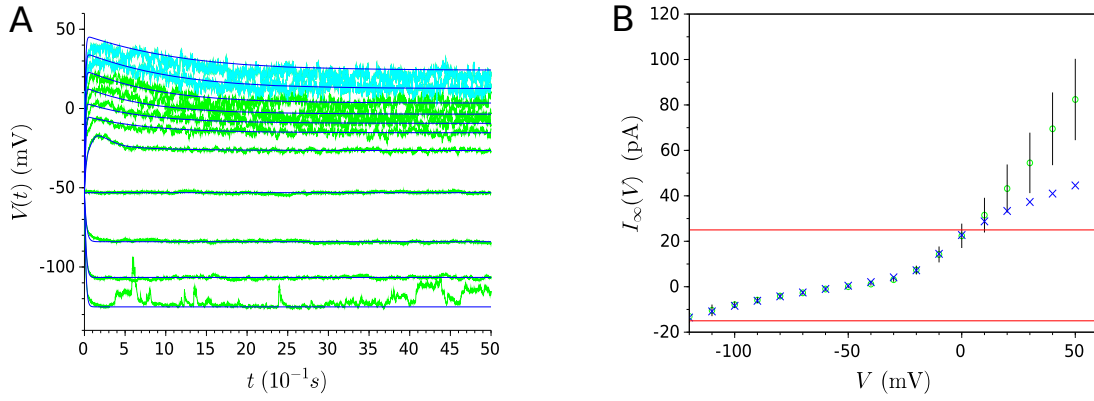


FIGURE 5.7 – Résultats de l’optimisation mono-objectif (évolution des potentiels membranaires) pour le neurone AIY : **(A)** Les voltages expérimentaux pour des stimuli allant de -15pA à 35pA par pas de 5pA sont représentés en vert. Les voltages du modèle $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$ pour des stimuli de -15pA à 25pA par pas de 5pA sont représentés en bleu foncé, tandis que ceux relatifs à 30pA et 35pA sont représentés en bleu clair. **(B)** Le courant d’équilibre total expérimental est représenté par des cercles verts, tandis que celui résultant de l’optimisation des voltages en (A) est représenté par des croix bleues. Les lignes rouges délimitent l’intervalle de stimuli [-15pA ; 25pA]

où ω_k dénote le poids de la $k^{\text{ème}}$ fonction objectif f_k .

L’inconvénient de cette approche est la difficulté à assigner des poids pertinents et justes pour chacune des fonctions objectifs, d’autant plus quand celles-ci ont des ordres de grandeurs très différents. De plus, en ne donnant qu’une unique solution θ_{opt} , elle exclut un ensemble de solutions potentielles qui pourraient constituer un compromis satisfaisant entre les différents objectifs poursuivis, autant que θ_{opt} .

Pour pallier ces inconvénients, une deuxième approche est parfois privilégiée (Druckmann et al., 2007, 2011; Markram et al., 2015; Gouwens et al., 2018; Iavarone et al., 2019), qui repose sur la notion d’optimalité au sens de Pareto, initialement introduite par l’économiste Pareto (1964). Elle consiste à optimiser les différentes fonctions coûts *en parallèle* sans assignation de poids aucun. Dans la première, mono-objectif, une solution est *meilleure* qu’une autre si la fonction coût a une valeur plus petite. L’optimalité au sens de Pareto remplace la notion de *meilleure* par celle de *dominance*. Une solution *domine* une autre si aucune des fonctions coûts n’est plus grande et si au moins une est plus petite. Mathématiquement, une solution θ_1 domine une solution θ_2 , noté $\theta_1 \preceq \theta_2$, si les deux conditions suivantes sont satisfaites :

$$\begin{cases} \forall j \in \{1, \dots, M\}, & f_j(\theta_1) \leq f_j(\theta_2) \\ \exists k \in \{1, \dots, M\}, & f_k(\theta_1) < f_k(\theta_2) \end{cases} \quad (5.7)$$

Ainsi, Palli et al. (1998) caractérise l’optimalité au sens de Pareto de la manière suivante :

”Le terme *optimisé* dans un problème de prise de décision multi-objectif réfère à une solution pour laquelle il n’y a aucune manière d’améliorer un objectif sans en détériorer au moins un autre.”

L’ensemble des solutions non-dominées obtenues, constituant les ”meilleur compromis” entre les objectifs poursuivis, est dénommé *front de Pareto*.

Certaines critiques peuvent néanmoins être avancées contre cette approche, comme le font par exemple Venkadesh et al. (2018). D’une part, sa performance diminue quand le nombre d’objectifs à optimiser augmente (Khare et al., 2003), ce qui n’est néanmoins *a priori* pas contraignant dans notre cas puisque nous serons restreints à l’optimisation de seulement deux objectifs (optimisation bi-objectif). D’autre part, la taille de la population de l’algorithme évolutionnaire considéré pour

une optimisation multi-objectif doit exponentiellement croître pour représenter un front de Pareto optimal (Deb, 2014). L'augmentation de la taille de la population a aussi pour conséquence un temps de simulation de l'algorithme multi-objectif élevé, comme nous le verrons dans la suite. Aussi, si l'approche multi-objectif a pour avantage de trouver un ensemble de solutions compromis, le choix de l'une d'entre elles nécessite néanmoins un processus de prise de décision qui peut ne pas être dénué de biais ou erreur humaine. Finalement, les deux approches contiennent des avantages et des inconvénients qui leurs sont propres. Dans un premier temps, nous exploiterons néanmoins l'approche multi-objectif dont nous présentons les grands principes dans la section suivante.

5.5.2 Présentation des grands principes des algorithmes évolutionnaires multi-objectifs

Tout algorithme multi-objectif doit poursuivre deux principaux buts (Deb, 2014) :

1. renvoyer des solutions aussi proches que possible du front de Pareto global ;
2. donner des solutions qui soient les plus diverses possibles dans le front non dominé obtenu.

Deux grandes procédures ont été proposées pour la première fois par Deb et al. (2002) pour satisfaire les deux critères énoncés : une procédure élitiste pour trier en *couche* les différents fronts composant la population (*nondominated front sorting* en anglais), et la *distance de crowding*. Les deux prochains paragraphes visent à les présenter et à les définir.

Procédure de tri en fronts non dominés. Cette procédure vise à trier les solutions de notre population courante en différentes couches, où une couche est usuellement désignée par le terme *front*, noté $\mathcal{F}_i$. En bref, les solutions d'un front $\mathcal{F}_i$ ne sont dominées par aucune solution appartenant à des fronts supérieurs $\mathcal{F}_j$ où $j > i$. Ainsi, les solutions constituant le meilleur front $\mathcal{F}_1$ ne sont dominées par aucune autre de la population courante ; le second front $\mathcal{F}_2$ est composé des solutions qui ne sont dominées par aucune autre des fronts $\mathcal{F}_j$ pour tout $j > 2$, et ainsi de suite. Un exemple d'un tel tri est illustré à la Figure 5.8. Dans cet exemple, les solutions $\theta_1, \theta_2, \theta_3$ et θ_4 constituent le front 1 car elles ne sont dominées par aucune autre solution de la population. Les solutions θ_5, θ_6 et θ_7 composent le front 2 car elles ne sont dominées que par des solutions du premier front. Enfin, la solution θ_8 est assignée au dernier front.

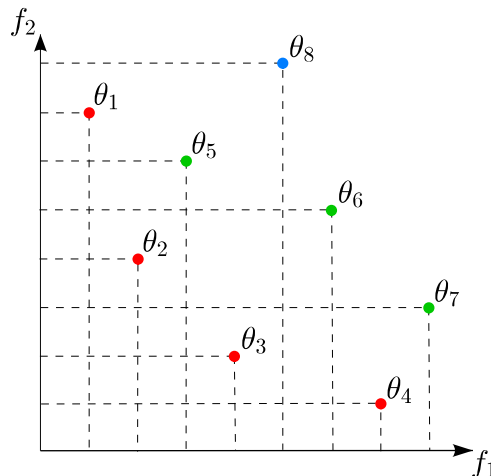


FIGURE 5.8 – Exemple de tri en fronts non dominés. Les solutions rouges appartiennent au front 1, les bleues au front 2, tandis que les vertes au front 3.

Pour réaliser un tel tri, nous suivons la procédure décrite dans Deb (2014) que nous présentons à présent. Premièrement, pour chaque solution i de la population, nous calculons deux entités : (i) un nombre, noté n_i , qui compte le nombre de solutions qui dominent la solution i , et (ii) un

ensemble, noté $\mathcal{S}_i$, composé des indices des solutions que la solution i domine. Ainsi, toutes les solutions i telles que $n_i = 0$ constituent le premier front $\mathcal{F}_1$. Pour déterminer les fronts suivants, on procède comme suit : pour chaque solution i de $\mathcal{F}_1$, on visite chaque membre j de son ensemble $\mathcal{S}_i$ et on réduit n_j de 1. Si $n_j = 0$ alors la solution j appartient au deuxième front. Nous pouvons réitérer la même procédure avec les éléments de $\mathcal{F}_2$ pour déterminer le troisième front, et ainsi de suite jusqu'à ce que toutes les solutions soient classées. Nous décrivons ce procédé en terme algorithmique tel que présenté dans Deb (2014), que nous avons implémenté en *Scilab* :

- **Étape 1** : Soit $\mathcal{P}$ l'ensemble des solutions de la population courante. Pour tout $i \in \mathcal{P}$, initialiser $n_i = 0$ et $\mathcal{S}_i = \emptyset$. Pour tout $j \neq i, j \in \mathcal{P}$, réaliser l'étape 2, puis l'étape 3.
- **Étape 2** : Si $i \preceq j$, alors $\mathcal{S}_i = \mathcal{S}_i \cup \{j\}$. Autrement, si $j \preceq i$, alors $n_i = n_i + 1$.
- **Étape 3** : Si $n_i = 0$ alors garde la solution i dans le premier front dominé $\mathcal{F}_1$. Initialiser un compteur $k = 1$.
- **Étape 4** : Tant que $\mathcal{F}_k \neq \emptyset$, réaliser les étapes suivantes.
- **Étape 5** : Initialiser $\mathcal{Q} = \emptyset$ pour recevoir les prochaines solutions non dominées. Pour chaque $i \in \mathcal{F}_k$ et chaque $j \in \mathcal{S}_i$,
 - Réalise $n_j = n_j - 1$.
 - Si $n_j = 0$, alors garder la solution j dans $\mathcal{Q}$, ou $\mathcal{Q} = \mathcal{Q} \cup \{j\}$
- **Étape 6** : Réaliser $k = k + 1$ et $\mathcal{F}_k = \mathcal{Q}$. Retourner à l'étape 4.

Les étapes 1 à 3 consistent à trouver les solutions du premier front non dominé $\mathcal{F}_1$, tandis que les étapes 4 à 6 trouvent celles des front supérieurs $\mathcal{F}_k, k > 1$.

Distance de crowding. La distance de *crowding* d_i d'une solution i est une mesure renseignant la densité de solution de la population autour de i dans l'espace de recherche. Pour obtenir une telle estimation, on prend la distance moyenne des deux solutions les plus proches de la solution i , dans chacun des objectifs (Figure 5.9). Ainsi, un individu avec une petite valeur de distance de *crowding* est, en un sens, plus proche des autres solutions. En revanche, une grande distance de *crowding* révèle une solution qui s'inscrit dans une région très peu occupé par d'autres solutions. En ce sens, pour maximiser la diversité dans la population et satisfaire ainsi le critère 2, on sélectionne les individus du dernier front qui ont une distance de *crowding* la plus grande.

L'algorithme suivant, implémenté en *Scilab*, est utilisé pour calculer la distance de *crowding* de chacune des solutions appartenant à un ensemble $\mathcal{F}$ (Deb, 2014) :

- **Étape 1** : Soit $l = |\mathcal{F}|$. Pour tout $i \in \mathcal{F}$, initialiser $d_i = 0$.
- **Étape 2** : Pour toute fonction objectif $k = 1, \dots, M$, trier l'ensemble des solutions d'une façon décroissante selon leur coût f_k .
- **Étape 3** : Soit $k \in \{1, \dots, M\}$. On note I_1^k et I_l^k l'indice des solutions ayant respectivement la plus petite et la plus grande valeur de la k^{eme} fonction objectif. Alors, pour tout $k = 1 \dots, M$, assigner $d_{I_1} = d_{I_l} = \infty$, et pour toutes les autres solutions $j = 2, \dots, l - 1$, assigner

$$d_{I_j^k} = d_{I_j^k} + \frac{f_k^{I_{j+1}^k} - f_k^{I_{j-1}^k}}{f_k^{max} - f_k^{min}} \quad (5.8)$$

où f_k^{max} et f_k^{min} désignent respectivement la valeur maximale et minimal de la k^{eme} fonction objectif.

Le terme $f_k^{I_{j+1}^k} - f_k^{I_{j-1}^k}$ désigne la différence des valeurs des fonctions coût des deux individus voisins de la solution d'indice I_j . Plus cette différence est petite, plus les solutions se trouvent proches dans l'espace de recherche, et vice-versa .

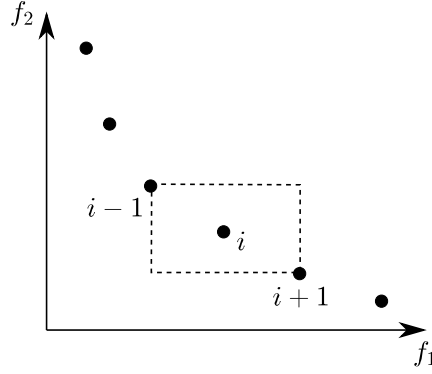


FIGURE 5.9 – Exemple de calcul de distance de crowding dans le cas de deux fonctions objectifs. Le rectangle en pointillé désigne l'espace occupé par aucune autre solution dans l'espace de recherche.

5.5.3 Algorithme à évolution différentielle multi-objectif (DEMO)

De nombreuses variantes de l'algorithme à évolution différentielle adaptées à l'optimisation multi-objectif ont été proposées en se basant sur la procédure de tri en fronts non dominés et la distance de *crowding*. Abbass et al. (2001) ont été les premiers à en proposer une, nommée PDE (*Pareto Differential Evolution*). Une multitude d'autres ont suivi (Abbass et al., 2001; Madavan, 2002; Xue et al., 2003; Robič et Filipič, 2005; Qian et al., 2008; Adeyemo et Otieno, 2009; Saha et al., 2011) parmi lesquelles nous sélectionnons la variante nommée DEMO¹ proposée par Robič et Filipič (2005). Celle-ci fournit un bon compromis entre la simplicité de son implémentation et les très bons résultats qu'elle obtient sur un ensemble de benchmarks comparée à d'autres méthodes, en termes de convergence et de diversité des solutions obtenues (Robič et Filipič, 2005; Saha et al., 2014). DEMO combine donc les opérateurs classiques de mutation et de crossover de l'algorithme à évolution différentielle pour générer des nouvelles solutions candidates, avec les concepts de tri en fronts non dominés et de distance de *crowding*. Nous décrivons maintenant DEMO plus en détail.

Les solutions candidates (solutions enfants) sont générées à partir des solutions de la population courante (solutions parentes) selon les opérations classiques de mutation et de crossover de l'algorithme à évolution différentielle (voir Section 3.2.3.1). Le premier mécanisme crucial de DEMO est à propos de l'étape de sélection des enfants par rapport aux parents pour l'intégration dans la population courante. DEMO utilise le schéma suivant :

- la solution candidate remplace le parent si elle le domine ;
- si le parent domine le candidat, ce dernier est supprimé ;
- autrement, quand le candidat et le parent sont deux solutions non dominées l'une par rapport à l'autre, le candidat est ajouté à la population courante.

L'utilisation de ce schéma peut donner une nouvelle population courante, notée $\mathcal{P}_G$, dont la taille excède NP . Si tel est le cas, nous devons la tronquer. Pour ce faire, les concepts de tri en fronts non dominés et de distance de *crowding* sont utilisés à cette fin. Dans un premier temps, nous classons la population $\mathcal{P}_G$ en différents fronts non dominés via la procédure décrite ci-dessus. On inclut alors le meilleur front non dominé $\mathcal{F}_1$ à la nouvelle génération, suivi du second $\mathcal{F}_2$, puis ainsi de suite jusqu'à ce que l'on tombe sur un front $\mathcal{F}_k$ dont le cardinal ne permette pas de l'introduire dans la nouvelle génération. Il convient donc de sélectionner certaines solutions de $\mathcal{F}_k$ pour finir de remplir la population. Pour cela, on assigne une distance de *crowding* d_i à chaque solution i de $\mathcal{F}_k$, et on sélectionne celles possédant la plus grande dans le but de promouvoir le maximum de diversité dans la population. Cette procédure est schématisée à la Figure 5.10.

1. Differential Evolution for Multi-objective Optimization.

5.6. Obtention de modèles à base de conductance *non-spikings* avec capacité de généralisation

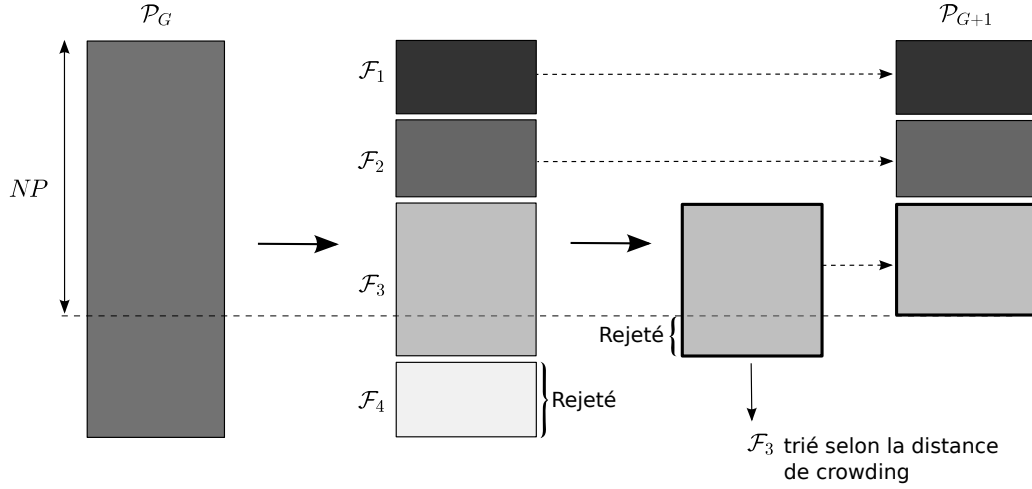


FIGURE 5.10 – Schéma de la procédure de l'algorithme multi-objectif DEMO. Soit $\mathcal{P}_G$ la population courante d'une taille excédant NP . La première étape consiste à classer la population en différents fronts non dominés $\mathcal{F}_i$, et à remplir la futur population courante $\mathcal{P}_{G+1}$ de ces différents fronts jusqu'à ce que l'un ne puisse être entièrement inclus ($\mathcal{F}_3$ dans cet exemple). Les solutions composant ce dernier sont alors triées suivant leur distance de crowding. Le premier élément a la plus grande distance de crowding, tandis que le dernier la pire. Ainsi, nous remplissons la population $\mathcal{P}_{G+1}$ des solutions ayant les plus grandes distances de crowding, jusqu'à ce que son cardinal soit égal à NP . Inspiré de [Deb et al. \(2002\)](#).

[Robič et Filipič \(2005\)](#) recommandent de fixer les valeurs de paramètres F et CR de l'algorithme à 0.5 et 0.3 respectivement. Nous avons exploré un ensemble de combinaisons de paramètres nous permettant de conclure que le résultat de l'algorithme était sensible à ses propres paramètres, y compris la taille de la population NP . Les valeurs que nous recommandons sont $NP = 600$, $F = 1.5$ et $CR = 0.3$, avec un nombre d'itérations de 2000.

5.6 Obtention de modèles à base de conductance *non-spikings* avec capacité de généralisation

Dans cette section, nous présentons une nouvelle approche multi-objectif ainsi qu'un processus de prise de décision adaptés à l'obtention de MBCs *non-spikings* dotés de capacité de généralisation. Nous les testons alors sur les trois neurones RIM, AIY et AFD et nous discutons les résultats obtenus.

5.6.1 Variante multi-objectif adaptée à l'obtention de MBCs *non-spikings* dotés de capacité de généralisation (DEMO/rand/best/biased)

Nous montrions en Section 5.4 l'incapacité potentielle de l'approche mono-objectif à doter les modèles d'une capacité de généralisation. Ceci s'expliquait par le fait que la structure de bifurcation des neurones n'était pas capturée, résultant de la détérioration du courant d'équilibre total I_∞ . Ainsi, en addition du potentiel membranaire, nous cherchons à capturer I_∞ . Étant donné la nature différente des données expérimentales obtenues à partir de protocoles distincts contenant chacun leurs propres sources de bruits expérimentales, aussi bien intrinsèque qu'extrinsèque ([Faisal et al., 2008](#); [Marder et Taylor, 2011](#); [Destexhe et Rudolph-Lilith, 2012](#); [Gerstner et al., 2014](#)), le voltage et le courant d'équilibre total peuvent être en conflit. Une deuxième source de conflit dans notre cas apparaît puisque la donnée du courant d'équilibre que nous cherchons à fitter est la moyenne sur plusieurs enregistrements, tandis que le potentiel membranaire provient d'une

seule cellule sans moyennisation. La nature conflictuelle des deux objectifs justifie donc l'utilisation d'une approche multi-objectif puisqu'un ensemble de solutions peuvent alors constituer une solution globale à notre problème.

Considérant l'algorithme DEMO (Robič et Filipič, 2005) comme base, nous proposons une approche multi-objectif adaptée à la nature de notre problème, où l'objectif principal (le potentiel membranaire) doit prévaloir sur le second (le courant d'équilibre total I_∞). Autrement dit, les potentiels membranaires doivent être favorisés en ce sens qu'ils garantissent la qualité de la réponse neuronale, tandis que l'objectif I_∞ vise à capturer la structure de bifurcation du modèle en vue d'améliorer sa capacité de généralisation. Dans la suite nous dénotons notre approche DEMO/rand/best/biased.

Inspiré par l'approche multi-objectif de Wang et al. (2017), la variante DEMO/rand/best/-biased vise à guider la recherche vers une région optimale de l'objectif principal. Pour ce faire, nous proposons d'introduire la solution mono-objectif, constituant une bonne solution candidate pour l'objectif principal, dans la population initiale générée aléatoirement. En addition de cela et dans le but de renforcer ce biais introduit, nous utilisons la stratégie *rand/best* (Feoktistov et Janaqi, 2004) du DE que nous décrivons à présent.

Stratégie *rand/best*. Nous rappelons que la différentiation dans la stratégie classique du DE consiste en le tirage *aléatoire* de trois individus (x_G^{r1} , x_G^{r2} et x_G^{r3}) combinés selon l'opération

$$v_{G+1} = x_G^{r1} + F \cdot (x_G^{r2} - x_G^{r3})$$

où l'individu v_{G+1} est nommé individu mutant.

La variante *rand/best* diffère dans le fait que l'individu x_G^{r1} est systématiquement celui qui minimise au mieux la fonction coût selon l'un des objectifs fixés de la génération G . Autrement dit, x_G^{r1} est remplacé par le "meilleur" individu de la population G , noté x_G^{best} . L'opération de mutation de la variante *rand/best* est alors le suivant :

$$v_{G+1} = x_G^{best} + F \cdot (x_G^{r2} - x_G^{r3}), \quad i = 1, \dots, NP. \quad (5.9)$$

Cette variante est vue selon Feoktistov et Janaqi (2004) comme "une recherche locale chaotique autour du meilleur individu de la génération présente".

Étant donné que nous cherchons à biaiser la recherche de l'algorithme en faveur de l'objectif principal (les voltages), x_G^{best} désignera ici l'individu qui minimise la fonction coût sur le voltage (aux dépens de la fonction coût sur le courant d'équilibre total).

Conclusion sur le DEMO/rand/best/biased. L'idée de l'algorithme DEMO/rand/best/-biased est donc de se concentrer et d'explorer prioritairement la région du front de Pareto autour de la solution ayant le meilleur score sur l'objectif principal (les voltages). L'algorithme fournit alors un ensemble de solutions qui reproduisent l'évolution des voltages avec grande précision étant donné le biais introduit, tout en prenant en compte la structure de bifurcation du neurone guidé par l'objectif secondaire (le courant d'équilibre total I_∞).

5.6.2 Processus de prise de décision

Le résultat d'une approche multi-objectif est un ensemble de solutions non dominées qui constituent le meilleur compromis entre les différentes fonctions de coûts conflictuelles. Si le but est d'adopter une de ces solutions comme solution globale au problème, un processus de prise de décision doit être mis en place pour la sélectionner sous certains critères. Ce processus est typiquement laissé aux mains d'un expert du domaine en question, qui discriminera une solution aux dépens des autres basé sur son expertise. Cependant, un tel processus est critiquable puisque basé sur la perception humaine, par nature limitée et biaisée. Dans le but de minimiser les biais

humains dans le processus de sélection d'une solution à notre problème, nous en proposons un qui soit complètement automatisé.

Le modèle sera entraîné sur les traces de voltages allant de -15pA à 25pA par pas de 5pA. Ces traces constituent l'*ensemble d'apprentissage*, à partir duquel donc un ensemble de solutions potentielles à notre problème (solution ayant une capacité de généralisation) seront obtenues. Pour sélectionner une solution parmi cet ensemble obtenu, il faut mesurer leur capacité à prédire les comportements du neurone à des nouveaux stimuli, c'est-à-dire évaluer la fonction de coût sur des traces de voltage qu'elles n'ont pas vues durant l'apprentissage : c'est l'*erreur de validation*. Ces traces constituent l'*ensemble de validation*, composé de la trace relative au stimuli de 30pA dans notre cas. Enfin, on mesure l'erreur de la solution retenue sur une trace considérée ni dans le processus d'entraînement, ni dans le processus de sélection réalisé sur l'ensemble de validation (trace de voltage relative au stimuli de 35pA dans notre cas). C'est l'*erreur de test*. Pourquoi mesurer cette erreur de test et ne pas simplement utiliser l'erreur de validation ? Laissons [Le Cun \(2019\)](#)² y répondre :

”Parce que l'erreur de validation est un peu optimiste : on a sélectionné [la solution] parce que son erreur de validation était la plus basse. C'est un peu comme si on l'avait entraîné sur l'ensemble de validation. Pour évaluer correctement la qualité [de la solution] avant son déploiement, il vaut mieux [la] mettre dans une situation réelle, et mesurer sa performance sur des exemples qui n'ont pas été touchés du tout [Le Cun \(2019\)](#).”

Nous renvoyons à la Table 5.2 pour un résumé des notions présentées ci-dessus.

Ensemble d'entraînement	Ensemble de validation	Ensemble de test
Ensemble de données à partir duquel les paramètres du modèle sont estimés pour que son comportement reproduise au mieux celui des données. Durant cette phase une fonction de coût est minimisée. L'erreur calculée sur cet ensemble est l' erreur d'apprentissage .	Ensemble de données à partir duquel est mesurée la capacité des solutions obtenues durant l'entraînement à prédire des comportements qui n'ont pas été vus durant celui-ci. L'erreur calculée sur cet ensemble est l' erreur de validation .	Ensemble de données à partir duquel la solution sélectionnée est testée sur des exemples qu'elle n'a jamais vus, ni durant la phase d'entraînement ni durant la phase de validation. L'erreur calculée sur cet ensemble est l' erreur de test .
• Traces de voltages relatives à des stimuli allant de -15pA à 25pA par pas de 5pA, et courants d'équilibres • Courant d'équilibre total I_∞	• Trace de voltage relative à 30pA.	• Trace de voltage relative à 35pA.

TABLE 5.2 – Définitions et résumé du protocole d'entraînement et de sélection des solutions. La dernière ligne désigne le contenu de chacun des ensembles associé à notre problématique.

Ainsi, à des fins de sélection d'une solution aux capacités prédictives, nous proposons un processus de prise de décision qui consiste en 3 étapes :

— **Étape 1** : Déterminer l'ensemble des solutions non dominées.

Procédure : 10 simulations indépendantes de l'algorithme *DEMO/rand/best/biased* sur l'ensemble d'entraînement sont lancées. L'ensemble final de solutions sélectionnées à cette première étape, noté S , est composé de toutes les solutions non dominées trouvées sur l'ensemble des simulations.

2. Yann Le Cun, chercheur français en intelligence artificielle, reçoit le prix Turing (équivalent du prix Nobel en informatique) le 27 mars 2019.

Entrée : 6000 solutions (600 solutions $\times$ 10 simulations).

Sortie : Un ensemble S composé de toutes les solutions non dominées.

- **Étape 2 :** Éliminer les solutions n'admettant pas une structure de bifurcation correcte.

Procédure : Cette étape vise à éliminer de l'ensemble S les solutions ne donnant pas la forme attendue du courant d'équilibre I_∞ , à savoir une forme en $\mathcal{N}$ pour les neurones bistables, et une forme strictement monotone pour les neurones de type "linéaire". En procédant ainsi, nous éliminons les solutions pouvant exhiber des comportements aberrants et/ou inattendus tels qu'illustrés en Figure 5.5 et 5.6.

Entrée : L'ensemble S composé des solutions non dominées.

Sortie : Un ensemble, noté S_1 , composé de l'ensemble des solutions non dominées possédant une structure de bifurcation adéquate.

- **Étape 3 :** Sélectionner la meilleure solution sur l'ensemble de validation.

Procédure : Utilisant l'équation (5.4), calculer le score de toutes les solutions S_1 en considérant seulement l'ensemble de validation. La solution admettant le score le plus bas est sélectionnée.

Entrée : L'ensemble S_1 composé des solutions non-dominées qui admettent une structure de bifurcation appropriée.

Sortie : Une solution finale sélectionnée.

Le processus de prise de décision proposé ne prend pas en compte l'ensemble de test. Le but est de réserver cet ensemble, utilisé d'aucune manière dans l'entraînement ou la sélection de la solution, pour évaluer la qualité de cette dernière. Le processus de prise de décision a été complètement automatisé en utilisant le logiciel SCILAB. Le code est disponible à l'adresse <https://zenodo.org/badge/latestdoi/388104503>.

5.6.3 Résultats de l'approche DEMO/rand/best/biased

Dans le but d'obtenir un modèle doté de capacité de généralisation, nous suivons l'approche développé dans la section précédente. En particulier, l'algorithme DEMO/rand/best/biased est lancé avec différentes valeurs de NP , F et CR puisque celle-ci joue un rôle important dans la qualité des solutions obtenues. Les valeurs que nous recommandons sont $NP = 600$, $F = 1.5$ et $CR = 0.3$ avec un nombre de 2000 itérations. Pour les trois neurones, les paramètres obtenus à partir du processus de prise de décision décrit en section précédente sont montrés en Annexe 5.8.

Capacité de généralisation des modèles obtenus. Il peut être observé en Figure 5.11.A que les courbes du modèle pour chacun des neurones reproduisent précisément celles des données expérimentales pour tous les courants d'injections, y compris la trace de test qui n'a pas été considérée dans le protocole d'entraînement. De plus, la forme du courant d'équilibre total (Figure 5.11.B), déterminant la structure de bifurcation du neurone, est capturée pour tous les neurones : une forme strictement monotone pour RIM et AIY, et en $\mathcal{N}$ pour AFD. De cette façon, la dynamique des modèles RIM et AIY est contrainte à un comportement de type linéaire, et celui de AFD à un comportement bistable, même en réponse à des nouveaux stimuli non considérés dans la procédure d'estimation des paramètres. Ainsi, il peut être conclu que l'approche proposée permet d'obtenir des modèles dotés d'une bonne capacité de généralisation.

L'objectif du courant d'équilibre total requiert une relative petite détérioration pour obtenir des modèles avec une bonne capacité de généralisation. Les deux objectifs ne peuvent être simultanément optimisés étant donné leur nature conflictuelle (comme décrit en section précédente). D'une part, le courant I_∞ est la moyenne d'enregistrements réalisés sur différentes cellules, tandis que les potentiels membranaires sont obtenus à partir d'une seule cellule sans moyennisation. D'autre part, le courant d'équilibre et les voltages sont obtenus à partir de procédures expérimentales différentes qui comportent leurs propres sources de bruits, aussi bien

5.7. Une autre approche possible ? L'approche mono-objectif

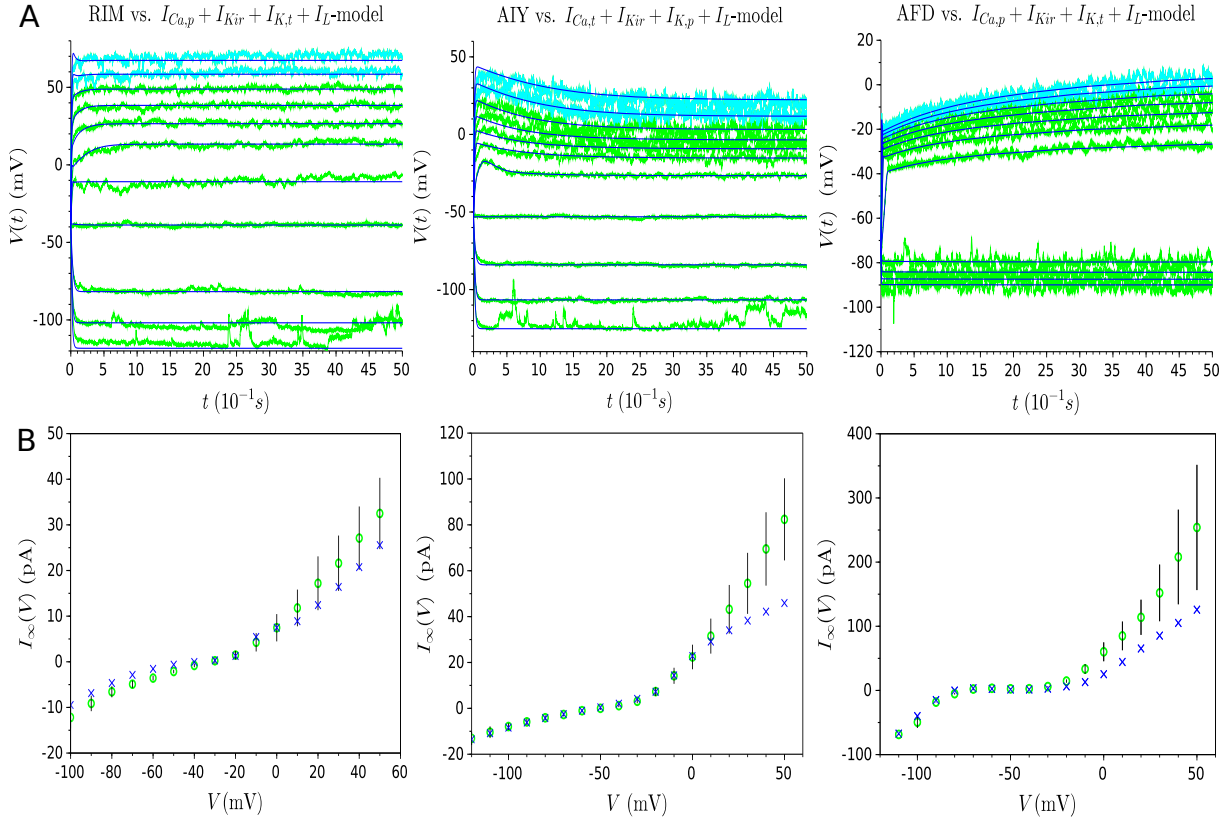


FIGURE 5.11 – Résultats de l'approche DEMO/rand/best/biased pour les neurones RIM, AIY et AFD. **(A)** Les traces vertes représentent l'évolution des potentiels membranaires expérimentaux pour des stimuli de -15pA à 25pA par pas de 5pA. Les traces bleues représentent les traces de validation et de test (*i.e.* des traces pour des stimuli de 30pA et 35pA). Les traces bleues foncées représentent le modèle. **(B)** Courant d'équilibre expérimental (représenté par des cercles verts) et courant d'équilibre estimé (représenté par des croix bleues).

intrinsèques qu'extrinsèques (Faisal et al., 2008; Marder et Taylor, 2011; Destexhe et Rudolph-Lilith, 2012; Gerstner et al., 2014). Ainsi, optimiser simultanément les deux objectifs n'est ni faisable, ni accessible, et encore moins ne doit être attendue. De plus, la relative détérioration du courant estimé par rapport à celui expérimental pour les hauts courants d'équilibres est corrélée avec des plus hautes valeurs de l'écart type à ce niveau. En particulier, ces détériorations sont nécessaires pour obtenir des modèles capables de caractériser le comportement des voltages. En effet, comme montré en Figure 5.12, un modèle qui reproduit parfaitement le courant d'équilibre (Figure 5.12.A) montre un mauvais résultat sur les voltages, et échoue en particulier à obtenir une quelconque capacité prédictive (Figure 5.12.B).

5.7 Une autre approche possible ? L'approche mono-objectif

Dans ce travail, nous avons adopté une approche multi-objectif. Nous pourrions nous demander si l'approche mono-objectif, vue comme somme des deux fonctions coûts à optimiser, ne pourrait pas être une alternative viable et/ou préférable. Dans cette section, nous tentons d'y apporter une réponse. Dans notre cas, une telle approche se traduit par la recherche d'une solution $\theta_{opt} \in \mathbb{R}^{22}$ qui minimise la fonction

$$f(\theta) = \omega_V f_V(\theta) + \omega_{SS} f_{SS}(\theta) \quad (5.10)$$

où f_V (resp. f_{SS}) dénote la fonction coût liée au voltage (resp. steady-state current) définie en (5.4) (resp. (5.5)) et ω_V (resp. ω_{SS}) son poids associé.

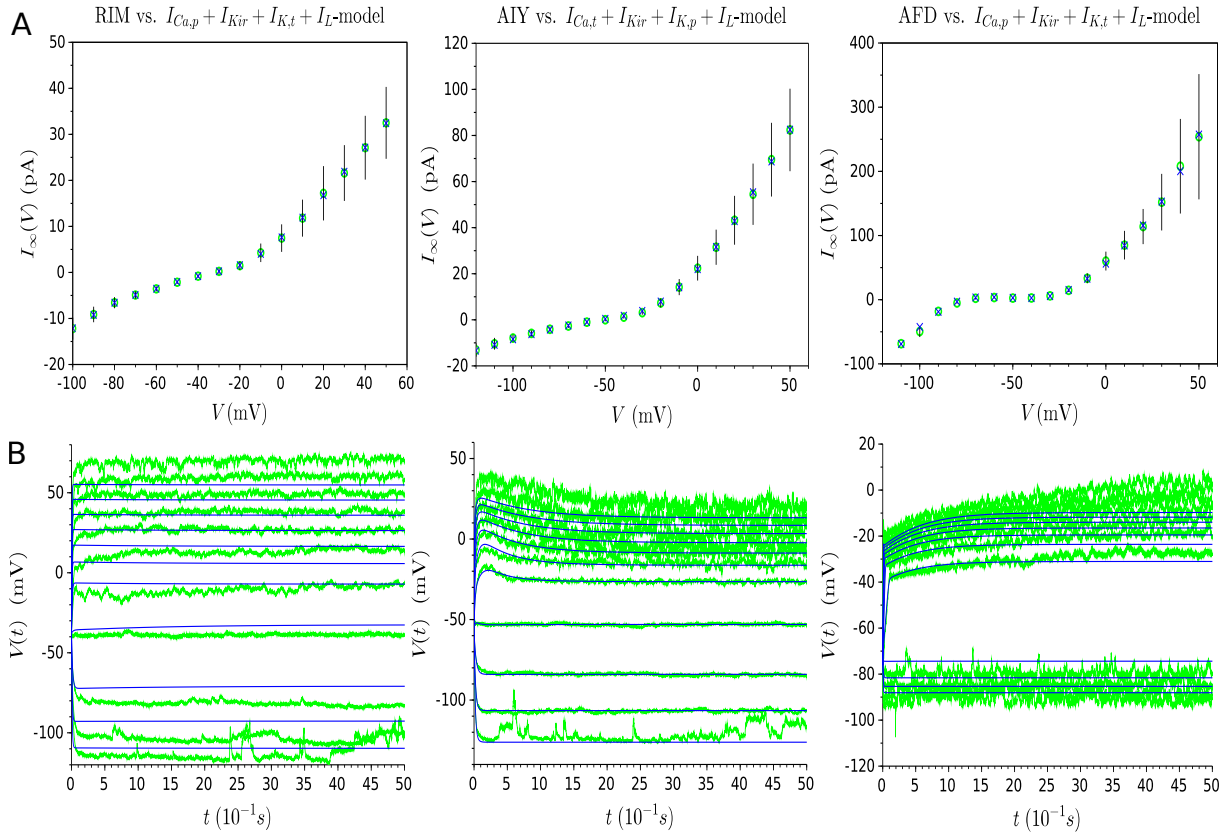


FIGURE 5.12 – Exemples de solutions obtenues de l'approche multi-objectif présentant un courant d'équilibre parfaitement reproduit. **(A)** Courant d'équilibre expérimental (représenté par des cercles verts) et courant d'équilibre estimé (représenté par des croix bleues). **(B)** Les traces vertes représentent l'évolution des potentiels membranaires expérimentaux pour des stimuli de -15pA à 35pA par pas de 5pA. Reproduire parfaitement le courant d'équilibre implique une incapacité du modèle à caractériser correctement les voltages du neurone, montrant la nécessité de la détérioration du courant d'équilibre pour obtenir des modèles adéquats.

Pour chacun des neurones (RIM, AIY et AFD), nous procédons à une exploration des différents poids $\omega_i, i \in \{V, SS\}$, afin de déterminer ceux permettant d'obtenir des modèles avec une capacité prédictive. Pour ce faire, nous utiliserons une variante du DE proposée par [Buhry et al. \(2012\)](#) qui a montré de meilleurs résultats comparé à de nombreuses autres variantes, inclu *RAND/BEST* définie en (5.9) qui se retrouve très fréquemment piégé dans un minimum local. La variante de [Buhry et al. \(2012\)](#) se caractérise par un processus de différenciation que l'auteur décrit comme suit :

”Afin de limiter le risque de trouver un minimum local, nous proposons, au lieu de considérer uniquement le meilleur individu de chaque génération, de favoriser les individus dont la valeur de la fonction de coût est faible. Pour cela, au lieu de tirer uniformément les individus servant à la différenciation, nous modifions la probabilité de tirage de telle sorte que, plus la valeur de la fonction de coût associée à un individu est faible, plus l'individu a de chance d'être tiré au sort. De cette façon, nous maintenons une certaine diversité au sein de la population tout en favorisant les régions de moindre coût ([Buhry, 2010](#)).”

Ainsi, les auteurs proposent que la probabilité que l'individu x_G^i soit sélectionné soit donnée par

$$p_G^i = K \exp \left(\frac{-\kappa(f(x_G^i) - f(x_G^{min}))}{f(x_G^{max}) - f(x_G^{min})} \right)$$

où K est une constante de normalisation pour que $p_G^i \in [0, 1]$, κ un facteur ajustable, et x_G^{max} (resp. x_G^{min}) dénote l'individu de la génération G pour lequel la fonction coût est la plus élevée (resp. la plus petite).

Pour chacun des neurones, nous procédons à 15 simulations indépendantes de la variante Buhry du DE par couple (ω_V, ω_{SS}) . Les paramètres de l'algorithme sont fixés à $F = 0.5$, $CR = 0.9$ et $NP = 1500$. Comme décrit précédemment, le but de la démarche est de trouver un individu reproduisant le plus fidèlement possible les voltages, tout en ayant un fittage du steady-state current le meilleur possible (pour lequel la forme, au moins, est préservée). Ainsi, l'ensemble des couples testés sont

$$\left\{ \begin{array}{l} (\omega_V, \omega_{SS}) = (1, 1) \\ (\omega_V, \omega_{SS}) = (10, 1) \\ (\omega_V, \omega_{SS}) = (100, 1) \\ (\omega_V, \omega_{SS}) = (1000, 1) \end{array} \right.$$

On procède comme dans l'approche multi-objectif en entraînant le modèle sur les traces de voltages relatives au stimuli allant de -15pA à 25pA par pas de 5pA, et en évaluant la capacité de généralisation des solutions obtenues sur les traces relatives à 30pA et 35pA.

Les résultats des simulations sur la machine virtuelle sont terminés mais ne peuvent à présent être récupérés à cause d'autres simulations en cours pour un travail non présenté dans ce manuscrit. Ils seront introduits et discuté dès que possible.

5.8 Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons mis en évidence que l'approche mono-objectif, dans laquelle seulement une série de voltages était considérée, pouvait échouer à doter les modèles d'une capacité de généralisation. À cette fin, nous avons développé et proposé une approche multi-objectif visant à capturer, en plus des potentiels membranaires, le courant d'équilibre total I_∞ montré pour déterminer la structure de bifurcations des neurones *non-spikings*. De plus, nous avons exploré l'approche consistant à sommer les deux fonctions coûts pour se ramener à une optimisation mono-objectif, qui s'est aussi révélée fructueuse.

Équivalence entre le comportement du modèle et du neurone. Les modèles utilisés dans ce chapitre pour reproduire le comportement des trois neurones étaient déterminés à partir d'évidences biologiques expérimentales contenues dans la littérature, ainsi qu'une série d'expérimentations *in silico*. Cependant, aucune validation expérimentale n'a jamais été entreprise pour confirmer ou infirmer la présence de certains courants supposés constituant les modèles. De plus, certains courants existant dans la membrane cellulaire pourraient être omis dans les modèles. Qu'en est-il alors de la pertinence des modèles pour caractériser le comportement des différents neurones ? Laissons Eugène M. Izhikevich y répondre :

“Instead of or in addition to measuring neuronal responses to get the kinetic parameters, we need to measure them to get the right bifurcation behavior. Only in this case we can be sure that the behavior of the model is *equivalent* to that of the neuron, even if we omitted a current or guessed some of the parameters incorrectly (Izhikevich, 2007).”

L'approche proposée dans ce chapitre vise, entre autres, à capturer le courant d'équilibre total I_∞ montré pour déterminer la structure de bifurcation des neurones *non-spikings*. En ce sens, d'après Izhikevich (2007), nous nous assurons l'équivalence entre le comportement du neurone et celui du modèle.

Une approche mono-objectif alternative n'utilisant que les voltages expérimentaux ?

Les approches mono et multi-objectif telles qu'utilisées dans ce chapitre nécessitent l'utilisation, et donc l'existence, du courant d'équilibre expérimental total I_∞ . Cependant, dans de nombreux cas n'existent seulement que les voltages expérimentaux, et l'accès à un expérimentateur pour obtenir le courant d'équilibre peut se révéler ardu. De plus, il se peut que le courant d'équilibre total soit expérimentalement inaccessible, comme dans le cas de la rétine humaine (connue pour être composée de millions de neurones *non-spikings*) sur laquelle réaliser un enregistrement de l'activité électrique en mode voltage imposé n'est actuellement pas faisable. Afin de surpasser ces limitations, des approches alternatives ne nécessitant pas de disposer de la donnée du courant d'équilibre total seront envisagées et testées dans le futur :

1. optimiser uniquement les voltages en vérifiant que chacun des individus tests, à chaque génération, possède un courant I_∞ approprié (monotone ou en $\mathcal{N}$ selon le type de neurone considéré) pour préserver la structure de bifurcation attendue. Si une nouvelle solution test générée possède un courant I_∞ inadéquat, alors elle est supprimée de la population et un nouvel individu approprié est généré pour prendre part au processus de sélection. L'inconvénient de cette approche est qu'elle pourrait avoir des difficultés à converger de part la difficulté que comporte la considération et la génération d'individus tests admettant une forme du courant d'équilibre adéquate, et être ainsi très coûteuse en temps ;
2. une alternative à la première, qui s'en inspire, est de permettre à la population d'évoluer durant un certain temps sans contrainte, puis de progressivement l'intégrer au cours de l'évolution. De cette façon, la probabilité qu'un individu test admette un courant d'équilibre approprié est plus grande et la convergence de la population facilitée ;
3. une troisième alternative consisterait à utiliser un mécanisme de recherche locale sur les individus n'admettant pas un courant d'équilibre adéquat, dans le but de rétablir sa forme tout en détériorant le moins possible la qualité avec laquelle les voltages sont reproduits. L'algorithme local que nous pourrions considérer est l'algorithme de Levenberg-Marquardt (LM) qui a été montré efficace dans le cas de l'optimisation des modèles neuronaux (Pettinen et al., 2007). Alors, considérant une solution θ au courant d'équilibre inadéquat de notre population courante comme condition initiale à LM, ce dernier explorera autour de θ l'espace de recherche dans le but de trouver une solution dont la forme du courant d'équilibre est celle désirée et attendue. Pour les mêmes raisons qu'évoquées dans les points précédents, nous envisagerions d'intégrer *progressivement* ce mécanisme au cours de l'évolution de la population.

Annexe A : Description protocole expérimental pour AFD

Qiang Liu, électrophysiologiste spécialiste de *C. elegans*, a réalisé de nouvelles mesures de l'évolution du potentiel membranaire pour le neurone AFD dont nous décrivons le protocole expérimental ici.

The *C. elegans* strain used was PY1322 oyIs18[gcy-8 : :GFP] X with GFP exclusively expressed in AFD neurons. Experiments were performed on young adult hermaphrodites (3-4 days old) maintained at room temperature (22-23°C) on nematode growth medium (NGM) plates seeded with *E. coli* OP50 bacteria as a food source [Brenner \(1974\)](#). Electrophysiological recording was performed as previously described [Liu et al. \(2018\)](#). Briefly, an adult was immobilized with cyanoacrylate adhesive (Vetbond tissue adhesive; 3M) on a Sylgard 184-coated (Dow Corning) glass coverslip and dissected to expose AFD. Recordings were performed using single-electrode whole-cell current clamp (Heka, EPC-10 USB) with two-stage capacitive compensation optimized at rest, and series resistance compensated to 50%. The standard pipette solution was (all concentrations in mM) : [K-gluconate 115; KCl 15; KOH 10; MgCl₂ 5; CaCl₂ 0.1; Na₂ATP 5; NaGTP 0.5; Na-cGMP 0.5; cAMP 0.5; BAPTA 1; Hepes 10; Sucrose 50], with pH adjusted with KOH to 7.2, osmolarity 320–330 mOsm. The standard extracellular solution was : [NaCl 140; NaOH 5; KCL 5; CaCl₂ 2; MgCl₂ 5; Sucrose 15; Hepes 15; Dextrose 25], with pH adjusted with NaOH to 7.3, osmolarity 330–340 mOsm. Liquid junction potentials were calculated and corrected before recording. Data analysis were conducted using Fitmaster (Heka) and exported to OriginPro 2018 (OriginLab) for graphing.

Annexe B : Description du matériel utilisé

$I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ -model	$\begin{cases} C\dot{V} = -g_{Ca}m_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K) - g_Km_Kh_K(V - E_K) - g_L(V - E_L) + I \\ \dot{m}_{Ca} = \frac{m_{Ca\infty}(V) - m_{Ca}}{\tau_{m_{Ca}}}, \quad m_{Ca\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_{Ca}} - V}{k_{m_{Ca}}}\right)\right)^{-1} \\ \dot{m}_K = \frac{m_{K\infty}(V) - m_K}{\tau_{m_K}}, \quad m_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_K} - V}{k_{m_K}}\right)\right)^{-1} \\ \dot{h}_K = \frac{h_{K\infty}(V) - h_K}{\tau_{h_K}}, \quad h_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{h_K} - V}{k_{h_K}}\right)\right)^{-1} \end{cases}$ $I_\infty(V_H) = g_{Ca}m_{Ca\infty}(V_H)(V_H - E_{Ca}) + g_{Kir}h_{Kir\infty}(V_H)(V_H - E_K) + g_Km_{K\infty}(V_H)h_{K\infty}(V_H)(V_H - E_K) + g_L(V_H - E_L)$ $\theta_V = [g_{Ca} \ g_{Kir} \ g_K \ g_L \ E_{Ca} \ E_K \ E_L \ V_{1/2}^{m_{Ca}} \ V_{1/2}^{Kir} \ V_{1/2}^{m_K} \ V_{1/2}^{h_K} \ k_{m_{Ca}} \ k_{Kir} \ k_{m_K} \ k_{h_K} \ \tau_{m_{Ca}} \ \tau_{m_K} \ \tau_{h_K} \ m_{Ca}^0 \ m_K^0 \ h_K^0 \ C]$ $\theta_{SS} = [g_{Ca} \ g_{Kir} \ g_K \ g_L \ E_{Ca} \ E_K \ E_L \ V_{1/2}^{m_{Ca}} \ V_{1/2}^{Kir} \ V_{1/2}^{m_K} \ V_{1/2}^{h_K} \ k_{m_{Ca}} \ k_{Kir} \ k_{m_K} \ k_{h_K}]$
$I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$ -model	$\begin{cases} C\dot{V} = -g_{Ca}m_{Ca}h_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K) - g_Km_K(V - E_K) - g_L(V - E_L) + I \\ \dot{m}_{Ca} = \frac{m_{Ca\infty}(V) - m_{Ca}}{\tau_{m_{Ca}}}, \quad m_{Ca\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_{Ca}} - V}{k_{m_{Ca}}}\right)\right)^{-1} \\ \dot{h}_{Ca} = \frac{h_{Ca\infty}(V) - h_{Ca}}{\tau_{h_{Ca}}}, \quad h_{Ca\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{h_{Ca}} - V}{k_{h_{Ca}}}\right)\right)^{-1} \\ \dot{m}_K = \frac{m_{K\infty}(V) - m_K}{\tau_{m_K}}, \quad m_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_K} - V}{k_{m_K}}\right)\right)^{-1} \end{cases}$ $I_\infty(V_H) = g_{Ca}m_{Ca\infty}(V_H)h_{Ca\infty}(V_H)(V_H - E_{Ca}) + g_{Kir}h_{Kir\infty}(V_H)(V_H - E_K) + g_Km_{K\infty}(V_H)(V_H - E_K) + g_L(V_H - E_L)$ $\theta_V = [g_{Ca} \ g_{Kir} \ g_K \ g_L \ E_{Ca} \ E_K \ E_L \ V_{1/2}^{m_{Ca}} \ V_{1/2}^{h_{Ca}} \ V_{1/2}^{Kir} \ V_{1/2}^{m_K} \ k_{m_{Ca}} \ k_{h_{Ca}} \ k_{Kir} \ k_{m_K} \ \tau_{m_{Ca}} \ \tau_{h_{Ca}} \ \tau_{m_K} \ m_{Ca}^0 \ h_{Ca}^0 \ m_K^0 \ C]$ $\theta_{SS} = [g_{Ca} \ g_{Kir} \ g_K \ g_L \ E_{Ca} \ E_K \ E_L \ V_{1/2}^{m_{Ca}} \ V_{1/2}^{h_{Ca}} \ V_{1/2}^{Kir} \ V_{1/2}^{m_K} \ k_{m_{Ca}} \ k_{h_{Ca}} \ k_{Kir} \ k_{m_K}]$

Annexe C : Valeurs des paramètres pour chacun des modèles.

	Single-objective			Multi-objective		
	RIM	AIY	AFD	RIM	AIY	AFD
g_{Ca}	0.68	0.124	0.06	0.68	0.136	2.98
g_{Kir}	0.254	0.157	2.02	0.254	0.156	2.37
g_K	1.16	0.223	6.05	1.812	0.22	7.36
g_L	0.0002	0.14	0.0001	0.0008	0.14	0.0001
E_{Ca}	20.16	135.9	146.05	20.59	127.4	20
E_K	-62.18	-98.23	-79.3	-38.59	-98.3	-79.74
E_L	-37.6	-41.07	-90	-90	-41.1	-90
$V_{1/2}^{m_{Ca}}$	-5.5	-19.09	-22.1	-2	-19.09	-2
$V_{1/2}^{h_{Ca}}$		-21.24			-21.28	
$V_{1/2}^{m_K}$	-9.38	-17.71	-2.83	-9.63	-17.99	-2.83
$V_{1/2}^{h_K}$	-65.7		-46.5	-24.27		-46.56
$V_{1/2}^{h_{Kir}}$	-24.27	-90	-84.16	-86.98	-89.95	-85.74
$k_{m_{Ca}}$	1.6	4.67	8.99	5.19	4.65	8.67
$k_{h_{Ca}}$		-17.62			-16.06	
k_{m_K}	1.28	7.39	9.99	4.84	7.41	9.99
k_{h_K}	-23.44		-24.21	-21.84		-30
$k_{h_{Kir}}$	-1.32	-30	-8.92	-30	-29.98	-8.92
$\tau_{m_{Ca}}$	0.399	0.0001	19.43	0.548	0.0001	12.96
$\tau_{h_{Ca}}$		10.59			11.12	
τ_{m_K}	0.03	0.0005	0.03	0.05	0.001	0.03
τ_{h_K}	0.61		6.16	0.6		3.71
m_{Ca}^0	0.002	0.001	0.002	0.001	0.33	0.001
h_{Ca}^0		0.80			0.78	
m_K^0	0.643	0.999	0.001	0.001	0.74	0.001
h_K^0	0.113		0.67	0.113		0.59
C	0.042	0.04	0.058	0.04	0.04	0.058

TABLE 5.3 – Valeurs des paramètres obtenues pour chacun des modèles

Modèle à base de conductance *générique* pour les neurones de *C. elegans* et
son analyse mathématique.

Sommaire

6.1	Présentation du modèle à base de conductance générique pour les neurones de <i>C. elegans</i>	122
6.1.1	Description générale des modèles à base de conductance	122
6.1.2	Réduction des modèles à base de conductance	124
6.1.3	Présentation du modèle à base de conductance générique	125
6.2	Analyse mathématique du modèle à base de conductance générique pour les neurones <i>non-spikings</i> de <i>C. elegans</i>	127
6.2.1	Propriétés neurocomputationnelles des modèles à base de conductance <i>non-spikings</i>	128
6.2.2	Bornage des solutions	129
6.2.3	Solution analytique des variables d'activations et d'inactivations	133
6.2.4	Analyse du modèle pour les neurones linéaires	134
6.2.4.1	Monotonicité du courant d'équilibre I_∞ et unicité du point d'équilibre	134
6.2.4.2	Stabilité locale des modèles réduits de RIM et AIY	135
6.2.4.3	Stabilité globale des modèles réduits de RIM et AIY	136
6.2.5	Analyse du modèle pour les neurones bistables	138
6.2.5.1	Analyse des équilibres	138
6.2.5.2	Analyse des bifurcations	140
6.3	Conclusion	144

La mathématique est l'art de donner le même nom à des choses différentes.
Henri Poincaré.

6.1. Présentation du modèle à base de conductance générique pour les neurones de *C. elegans*

Les chapitres 3 et 5 visent à construire des modèles à base de conductance reproduisant le plus fidèlement possible l'évolution des potentiels membranaires des neurones RIM, AIY et AFD pour un ensemble de stimuli (Figure 6.1). Les modèles obtenus sont en accord avec la littérature biologique concernant l'existence et la nature des canaux ioniques chez *C. elegans*. Pour RIM et AFD, le modèle $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ sélectionné prend la forme

$$\begin{cases} C\dot{V} = -g_{Ca}m_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K) - g_Km_Kh_K(V - E_K) \\ \quad - g_L(V - E_L) + I \\ \dot{m}_{Ca} = \frac{m_{Ca\infty}(V) - m_{Ca}}{\tau_{m_{Ca}}}, \quad m_{Ca\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_{Ca}} - V}{k_{m_{Ca}}}\right)\right)^{-1} \\ \dot{m}_K = \frac{m_{K\infty}(V) - m_K}{\tau_{m_K}}, \quad m_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_K} - V}{k_{m_K}}\right)\right)^{-1} \\ \dot{h}_K = \frac{h_{K\infty}(V) - h_K}{\tau_{h_K}}, \quad h_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{h_K} - V}{k_{h_K}}\right)\right)^{-1} \end{cases} \quad (6.1)$$

tandis que le modèle $I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$ pour AIY est de la forme

$$\begin{cases} C\dot{V} = -g_{Ca}m_{Ca}h_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K) - g_Km_K(V - E_K) \\ \quad - g_L(V - E_L) + I \\ \dot{m}_{Ca} = \frac{m_{Ca\infty}(V) - m_{Ca}}{\tau_{m_{Ca}}}, \quad m_{Ca\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_{Ca}} - V}{k_{m_{Ca}}}\right)\right)^{-1} \\ \dot{h}_{Ca} = \frac{h_{Ca\infty}(V) - h_{Ca}}{\tau_{h_{Ca}}}, \quad h_{Ca\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{h_{Ca}} - V}{k_{h_{Ca}}}\right)\right)^{-1} \\ \dot{m}_K = \frac{m_{K\infty}(V) - m_K}{\tau_{m_K}}, \quad m_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_K} - V}{k_{m_K}}\right)\right)^{-1} \end{cases} \quad (6.2)$$

Le but de ce chapitre est de proposer un modèle générique permettant de produire une large classe de modèles adaptés aux caractéristiques électrophysiologiques connues de *C. elegans*, en particulier pour RIM, AIY et AFD. Une étude mathématique de ce modèle est réalisée selon deux perspectives, qu'il soit de type linéaire ou bistable. Nous déduisons enfin des propriétés sur la dynamique des neurones d'intérêts que nous traitons.

6.1 Présentation du modèle à base de conductance générique pour les neurones de *C. elegans*

Dans cette section, nous présentons le modèle à base de conductance (MBC) générique adapté à l'électrophysiologie des neurones de *C. elegans*. Pour ce faire, nous présentons dans un premier temps le cadre général des MBCs et les types de courants les composant que nous considérons dans la suite.

6.1.1 Description générale des modèles à base de conductance

Comme présenté en détail au Chapitre 2, la dynamique du potentiel membranaire V d'un modèle à base de conductance est décrit par une équation générale de la forme

$$C\dot{V} = - \sum_{ion} I_{ion} + I$$

où C est la capacitance membranaire, $\sum_{ion} I_{ion}$ est le courant total circulant à travers la membrane cellulaire, et I un courant d'injection artificiel que l'expérimentateur soumet au neurone.

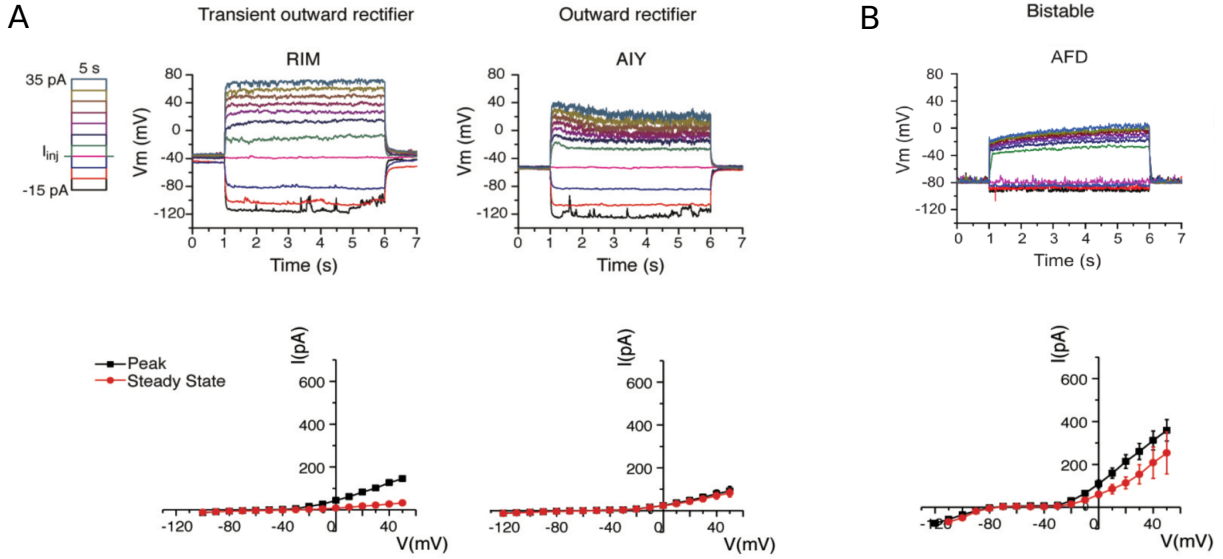


FIGURE 6.1 – Enregistrements *in vivo* de l'activité de trois neurones *non-spiking*s représentatifs de la diversité neuronale *non-spiking* actuelle du nématode *C. elegans*. **(Haut)** Evolution du potentiel membranaire durant 5 secondes pour une série de courants d'injections de -15pA à 35pA par pas de 5pA. **(Bas)** Courbes courant-voltage obtenues en moyennant plusieurs enregistrements voltage-clamp (RIM : $n = 3$; AIY : $n = 7$; AFD : $n = 3$). Le courant *peak* est la valeur maximum que prend le courant durant les 100 premiers millisecondes pour chaque voltage fixé. Le courant d'équilibre mesuré est la valeur du courant durant les 50 dernières millisecondes pour chaque pas de voltage. **(A)** Comportement de type "linéaire" avec un steady-state current strictement monotone. **(B)** Comportement bistable avec un steady-state current en $\mathcal{N}$. Cette figure a été reproduite de Liu et al. (2018) avec l'accord des auteurs.

Les courants I_{ion} prennent la forme

$$I_{ion} = g_{ion} m_{ion}^a h_{ion}^b (V - E_{ion})$$

où m (*resp.* h) dénote la probabilité qu'une porte d'activation (*resp.* d'inactivation) soit dans l'état ouvert ; g_{ion} est la conductance maximale associée au type ion et E_{ion} le potentiel d'inversion, et a et b représentent respectivement le nombre de portes d'activations et d'inactivations. Dans ce chapitre, à l'instar de travaux précédents (Naudin et al., 2020, 2021b), a est toujours supposé égal à 1 et la valeur de b dépend des caractéristiques des courants ioniques. Ces derniers peuvent exhiber deux types de dynamiques différentes selon les caractéristiques biophysiques des canaux :

— Courant persistant (*i.e.* courant qui ne s'inactive pas : $b = 0$), noté $I_{ion,p}$:

$$I_{ion,p} = g_{ion} m_{ion} (V - E_{ion})$$

— Courant transitoire (*i.e.* courant qui s'inactive : $b = 1$), noté $I_{ion,t}$:

$$I_{ion,t} = g_{ion} m_{ion} h_{ion} (V - E_{ion})$$

Nous renvoyons à la Figure 2.19 pour une illustration du comportement d'un courant persistant et transitoire. La dynamique des variables d'activations et d'inactivations m_{ion} et h_{ion} est décrite par l'équation

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty}(V) - x}{\tau_x}, \quad x \in \{m_{ion}, h_{ion}\}, \quad (6.3)$$

de telle sorte que la solution x approche la courbe $x_{\infty}(V)$ à un taux déterminé par la constante de temps τ_x . Quand cette dernière est égale à 0 dans le cas des portes d'activations m_{ion} ($\tau_{m_{ion}} = 0$),

on a $m_{ion} = m_{ion\infty}(V)$: on dit que la vitesse des portes d'activations est instantanée. Dans ce cas, un type supplémentaire de courant, constituant un sous-type des courants persistants et transitoires, est considéré :

— *Courant persistant instantané*, noté $I_{ion,pi}$:

$$I_{ion,pi} = g_{ion}m_{ion\infty}(V)(V - E_{ion})$$

— *Courant transitoire instantané*, noté $I_{ion,ti}$:

$$I_{ion,ti} = g_{ion}m_{ion\infty}(V)h_{ion}(V - E_{ion})$$

Nous pouvons citer, à titre d'exemple, le célèbre modèle de [Morris et Lecar \(1981\)](#) dans lequel apparaît un courant calcique persistant instantané.

6.1.2 Réduction des modèles à base de conductance

Les MBCs (6.1) et (6.2) sont des systèmes de grandes dimensions possédant un grand nombre de paramètres. Une analyse mathématique théorique et rigoureuse de leur dynamique est donc limitée. De plus, la dimension de ces systèmes entraîne un grand coût computationnel, ne permettant la simulation que d'un petit nombre de neurones ([Izhikevich, 2004](#)). Pour ces raisons, nous proposons de présenter un procédé bien connu de réduction des MBCs. L'approche est basée sur le fait largement observé selon lequel les vitesses d'activations des conductances sont souvent beaucoup plus petites que celles d'inactivations ([Rinzel, 1978](#); [Izhikevich, 2007](#); [Gerstner et al., 2014](#)). [Ori et al. \(2018\)](#) montre que cette caractéristique omniprésente est un "puissant mécanisme de contrôle homéostatique qui stabilise l'excitabilité au milieu des changements des paramètres structurels et de cinétique". Ce phénomène s'observe également pour les trois neurones RIM, AIY et AFD. En effet, considérant les valeurs de paramètres montrées en Annexe 6.3, on a $\tau_{m_K} \ll 1$ pour chacun des neurones et $\tau_{m_{Ca}} \ll 1$ pour RIM et AIY. Nous pouvons alors considérer ces variables d'activations et d'inactivations comme étant instantanée, c'est-à-dire $m_K = m_{K\infty}(V)$ pour les trois neurones, et $m_{Ca} = m_{Ca\infty}(V)$ pour RIM et AIY. Remplaçant ces expressions dans l'équation sur V des systèmes (6.1) et (6.2) permet de réduire la dimension des modèles de 4 à 2 pour RIM et AIY, et de 4 à 3 pour AFD, tout en préservant une relation directe entre les paramètres mesurés expérimentalement et ceux des modèles réduits ([Kepler et al., 1992](#)). Le modèle réduit de RIM est alors le modèle $I_{Ca,pi} + I_{Kir} + I_{K,ti} + I_L$ donné par

$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = -g_{Ca}m_{Ca\infty}(V)(V - E_{Ca}) - g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K) \\ \quad - g_Km_{K\infty}(V)h_K(V - E_K) - g_L(V - E_L) + I \\ \frac{dh_K}{dt} = \frac{h_{K\infty}(V) - h_K}{\tau_{h_K}}, \quad h_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{h_K} - V}{k_{h_K}}\right)\right)^{-1}, \end{cases} \quad (6.4)$$

celui d'AIY le modèle $I_{Ca,ti} + I_{Kir} + I_{K,pi} + I_L$ de la forme

$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = -g_{Ca}m_{Ca\infty}(V)h_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K) \\ \quad - g_Km_{K\infty}(V)(V - E_K) - g_L(V - E_L) + I \\ \frac{dh_{Ca}}{dt} = \frac{h_{Ca\infty}(V) - h_{Ca}}{\tau_{h_{Ca}}}, \quad h_{Ca\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{h_{Ca}} - V}{k_{h_{Ca}}}\right)\right)^{-1}, \end{cases} \quad (6.5)$$

et celui d'AFD le modèle $I_{Ca,pi} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$ donné par

$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = -g_{Ca}m_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K) \\ \quad - g_Km_{K\infty}(V)h_K(V - E_K) - g_L(V - E_L) + I \\ \frac{dm_{Ca}}{dt} = \frac{m_{Ca\infty}(V) - m_{Ca}}{\tau_{m_{Ca}}}, \quad m_{Ca\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{m_{Ca}} - V}{k_{m_{Ca}}}\right)\right)^{-1} \\ \frac{dh_K}{dt} = \frac{h_{K\infty}(V) - h_K}{\tau_{h_K}}, \quad h_{K\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V_{1/2}^{h_K} - V}{k_{h_K}}\right)\right)^{-1} \end{cases} \quad (6.6)$$

Une question naturelle qui survient est la comparaison de la dynamique du modèle réduit par rapport à celle des données expérimentales. Nous comparons en Figure 6.2 la dynamique expérimentale des neurones RIM, AIY et AFD avec celle de leurs modèles respectifs. Nous pouvons voir (Figure 6.2) que les systèmes réduits restent une approximation très précise des données expérimentales.

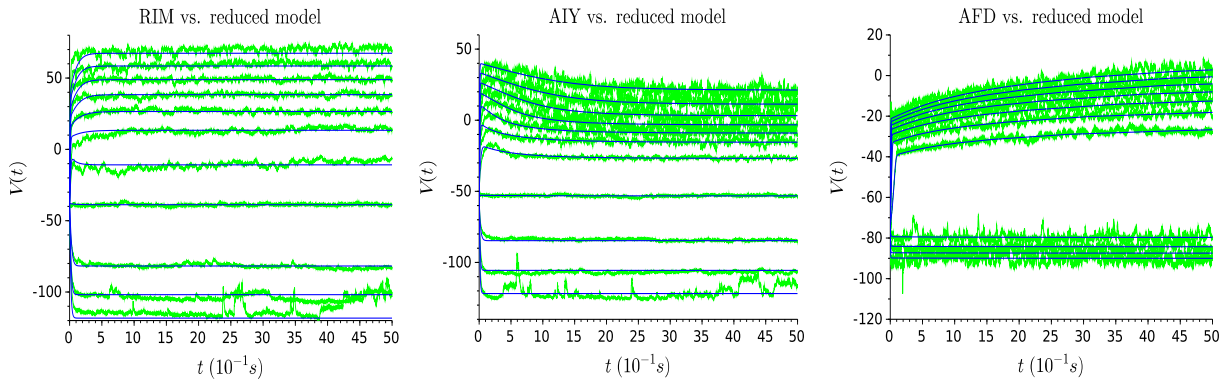


FIGURE 6.2 – Comparaison entre la dynamique des voltages expérimentaux des neurones RIM, AIY et AFD, et de leurs modèles respectifs.

6.1.3 Présentation du modèle à base de conductance générique

Cette section a pour but de proposer un modèle à base de conductance (MBC) générique, basé sur les modèles de RIM, AIY et AFD, adapté à la modélisation d'un grand nombre de neurones de *C. elegans*.

Les MBCs (6.1), (6.2), (6.4), (6.5), et (6.6) des trois neurones RIM, AIY et AFD exhibent la même structure en partageant des courants similaires : un courant calcium (I_{Ca}), un courant potassique à rectification entrante (I_{Kir}), un courant potassique (I_K), et un courant de fuite (I_L). La seule différence entre eux se situe dans la nature (transitoire ou persistante, instantanée ou non) des courants potassique et calcique. Ainsi, l'équation sur V peut prendre la forme unifiée suivante :

$$C \frac{dV}{dt} = - \underbrace{g_{Ca}\chi_{Ca}(V - E_{Ca})}_{I_{Ca}} - \underbrace{g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K)}_{I_{Kir}} - \underbrace{g_K\chi_K(V - E_K)}_{I_K} - \underbrace{g_L(V - E_L)}_{I_L} + I \quad (6.7)$$

où χ_{Ca} et χ_K déterminent les caractéristiques biophysiques des canaux calciques et potassiques, respectivement. Plus spécifiquement, χ_{Ca} et χ_K désignent une combinaison des variables d'activation m et d'inactivation h , instantanées ou non, en fonction du type de neurone considéré. On répertorie à la Table 6.1 toutes les combinaisons possibles, et donc toutes les expressions possibles que peuvent prendre χ_{Ca} et χ_K .

Type de courant	Expression de $\chi_i, i \in \{Ca, K\}$
Persistant	$\chi_i = m_i$
Persistant instantané	$\chi_i = m_{i\infty}(V)$
Transitoire	$\chi_i = m_i h_i$
Transitoire instantané	$\chi_i = m_{i\infty}(V) h_i$

TABLE 6.1 – Ensemble des expressions possibles de $\chi_i, i \in \{Ca, K\}$, où χ_{Ca} et χ_K déterminent les caractéristiques biophysiques des canaux calciques et potassiques, respectivement.

L'équation (6.7) inclut toutes les possibilités concernant la nature des courants calcium et potassium. En particulier, pour le neurone RIM et AFD, le courant calcium est persistant ($h_{Ca} = 1$) et le courant potassium est transitoire, tandis que pour AIY le calcium est transitoire et le potassium persistant ($h_K = 1$). L'équation (6.7) est adaptée pour modéliser un large nombre de neurones de *C. elegans*, sur la base des évidences biologiques suivantes, déjà évoquées au Chapitre 3 :

- *Courant calcium I_{Ca}* : Un tel courant a été reporté dans un grand nombre de neurones de *C. elegans* (Goodman et al., 1998; Chalasani et al., 2007; Piggott et al., 2011; Hendricks et al., 2012; Zheng et al., 2012; Gordus et al., 2015; Kuramochi et Doi, 2017), aussi bien dans des neurones de type linéaire que dans des neurones bistables. De plus, le courant calcium joue un rôle central dans le mécanisme de bistabilité des neurones de *C. elegans* (Goodman et al., 1998). On note que de tels neurones bistables sont largement observés chez *C. elegans* (Goodman et al., 1998; Ramot et al., 2008; Geffeney et al., 2011; Liu et al., 2018; Mellem et al., 2008; Dobosiewicz et al., 2019) ;
- *Courant potassique à rectification entrante I_{Kir}* : Il existe trois gènes codant des canaux potassiques à rectification entrante (Bargmann, 1998). Ils sont largement exprimés dans de très nombreux neurones tels que les neurones sensoriels *phasmid* dans la queue, des neurones non identifiés dans la tête et la queue, de nombreux neurones situés dans le ganglion antérieur, et différents types de neurones sensoriels (Wojtovich et al., 2012) ;
- *Courant potassique I_K* : Le courant sortant chez *C. elegans* est majoritairement porté par des canaux potassiques voltage-dépendants (Goodman et al., 1998). Il existe environ 70 gènes codant pour des canaux potassiques (Bargmann, 1998; Salkoff et al., 2005) chez *C. elegans*, ce qui constitue un nombre élevé de gènes comparés à la taille de son système nerveux ;
- *Courant de fuite I_L* : Le courant de fuite correspondant aux canaux chlorure Cl^- est omniprésent dans les neurones des vertébrés et invertébrés. En particulier, un tel courant est pris en compte dans Liu et al. (2018) et Nicoletti et al. (2019) dans lequel il est montré qu'il joue un rôle important dans le comportement des neurones considérés dans ses études.

Nous mentionnons l'absence de courant sodique voltage-dépendant I_{Na} dans l'équation (6.7), expliquée par l'absence de gènes codant des canaux sodiques voltage-dépendants dans *C. elegans* Bargmann (1998). Ainsi, les évidences biologiques montrent que les quatre courants considérés dans l'équation (6.7) sont omniprésents dans les neurones de *C. elegans*. En ce sens, l'équation (6.7) est générique pour modéliser un large nombre de neurones de *C. elegans*.

Finalement, l'équation (6.7) génère une large classe de modèles, dans lesquels les équations des variables d'activations et d'inactivations découlent directement de l'expression de l'équation sur V . Par exemple, si $\chi_{Ca} = m_{Ca}$ et $\chi_K = m_K h_K$ dans l'équation sur V , alors trois équations de la forme (6.3) composent le modèle, donnant ainsi le modèle (6.1). Les modèles générés peuvent être de dimension 1 à 5 en fonction : (i) des caractéristiques biophysiques des canaux ioniques du neurone considéré, et (ii) des valeurs particulières de la vitesse d'activation et d'inactivation des conductances du neurone considéré. En particulier, les modèles réduits et complets des neurones RIM, AIY et AFD appartiennent à la large classe de modèles générée par l'équation (6.7). Nous

6.2. Analyse mathématique du modèle à base de conductance générique pour les neurones *non-spikings* de *C. elegans*

montrons à la Table 6.2 l'expression de χ_{Ca} et χ_K dans le cas des modèles complet et réduit de RIM, AIY et AFD.

	Modèle complet	Modèle réduit
RIM	$\chi_{Ca} = m_{Ca}, \chi_K = m_K h_K$	$\chi_{Ca} = m_{Ca\infty}(V), \chi_K = m_{K\infty}(V) h_K$
AIY	$\chi_{Ca} = m_{Ca} h_{Ca}, \chi_K = m_K$	$\chi_{Ca} = m_{Ca\infty}(V) h_{Ca}, \chi_K = m_{K\infty}(V)$
AFD	$\chi_{Ca} = m_{Ca}, \chi_K = m_K h_K$	$\chi_{Ca} = m_{Ca}, \chi_K = m_{K\infty}(V) h_K$

TABLE 6.2 – Expression de χ_{Ca} et χ_K pour les modèles complet et réduit des neurones RIM, AIY et AFD. Le modèle complet de RIM et AFD est définie en (6.1), et celui de AIY l'est en (6.2). Le modèle réduit de RIM est définie en (6.4), de AIY en (6.5), et de AFD en (6.6).

Dans la suite de ce chapitre, $\mathcal{X}$ dénote l'ensemble des variables d'activations et d'inactivations impliquées dans les modèles construits à partir de l'équation générique, et X dénote le vecteur composé de ses variables. Nous renvoyons à la Table 6.3 pour l'expression de $\mathcal{X}$ et X dans le cas des neurones RIM, AIY et AFD.

	Modèle complet	Modèle réduit
RIM	$\mathcal{X} = \{m_{Ca}, m_K, h_K\}$	$\mathcal{X} = \{h_K\}$
	$X = (m_{Ca}, m_K, h_K)^T$	$X = (h_K)^T$
AIY	$\mathcal{X} = \{m_{Ca}, h_{Ca}, m_K\}$	$\mathcal{X} = \{h_{Ca}\}$
	$X = (m_{Ca}, h_{Ca}, m_K)^T$	$X = (h_{Ca})^T$
AFD	$\mathcal{X} = \{m_{Ca}, m_K, h_K\}$	$\mathcal{X} = \{m_{Ca}, h_K\}$
	$X = (m_{Ca}, m_K, h_K)^T$	$X = (m_{Ca}, h_K)^T$

TABLE 6.3 – Expressions des ensembles $\mathcal{X}$ et vecteurs X des variables d'activations et d'inactivations impliquées dans les modèles réduits et complets de RIM, AIY et AFD.

6.2 Analyse mathématique du modèle à base de conductance générique pour les neurones *non-spikings* de *C. elegans*

Dans cette section, nous effectuons une analyse mathématique des modèles générés à partir de l'équation (6.7), selon deux perspectives : le cas des neurones "linéaires" et le cas des neurones bistables, qui sont les deux types cellulaires neuronaux *non-spikings*. Pour ce faire, nous formulons quelques hypothèses biologiques, basées sur des études expérimentales, que nous utilisons à travers tout le chapitre.

Hypothèses biologiques. Les cellules biologiques ont une tolérance limitée aux stimulations électriques. Ceci est d'autant plus vrai pour les neurones de *C. elegans* étant donnée leur petite taille. Au-delà d'un certain seuil, le stimulus fait éclater la cellule. Dans ce papier, nous considérons ainsi

$$I \in \mathcal{I} := [-15pA; 35pA] \quad (6.8)$$

comme dans Liu et al. (2018). De même, les cellules neuronales ont une tolérance limitée aux valeurs hautes du potentiel membranaire, de sorte que nous définissons

$$\mathcal{V} = [-100mV; 50mV] \quad (6.9)$$

comme l'ensemble des valeurs biologiques pertinentes de V , comme précisé dans Liu et al. (2018).

6.2.1 Propriétés neurocomputationnelles des modèles à base de conductance *non-spikings*

Dans cette partie, nous rappelons certaines propriétés fondamentales des modèles à base de conductance (MBCs) *non-spikings* mises en évidence et décrites en Section 5.2.

Points d'équilibre des modèles à base de conductance. Nous montrons que dans les modèles à base de conductance de type *non-spikings*, le courant d'équilibre détermine le nombre de points d'équilibre du système et leurs valeurs, ainsi que les bifurcations et les valeurs auxquelles elles surviennent. Nous renvoyons à la Section 2.10 pour une présentation de la signification biologique du courant total.

Le courant d'équilibre se note traditionnellement I_∞ et prend la forme générale

$$\begin{aligned} I_\infty &: \mathcal{V} \subset \mathbb{R} \rightarrow B \subset \mathbb{R} \\ V &\mapsto \sum_{ion} I_{ion\infty}(V) \end{aligned}$$

où

$$I_{ion\infty}(V) = g_{ion} m_{ion\infty}^a h_{ion\infty}^b (V - E_{ion})$$

Ainsi, le courant d'équilibre total de l'équation générique (6.7) prend la forme

$$\begin{aligned} I_\infty(V) = & g_{Ca} \chi_{Ca\infty}(V)(V - E_{Ca}) + g_{Kir} h_{Kir\infty}(V)(V - E_K) \\ & + g_K \chi_{K\infty}(V)(V - E_K) + g_L(V - E_L) \end{aligned} \quad (6.10)$$

Les points d'équilibre V_* satisfont alors

$$I_\infty(V_*) = I \quad (6.11)$$

de sorte que les équilibres V_* correspondent géométriquement à l'intersection entre le courant d'équilibre I_∞ et une ligne horizontale $I = c$ où c est une constante (Figure 6.3). Il existe deux types de courbes expérimentales I_∞ : (i) monotone croissante, et (ii) en $\mathcal{N}$. Chacune d'elles confère au modèle des propriétés neurocomputationnelles fondamentalement différentes que nous décrivons maintenant :

- Un courant d'équilibre ayant une forme en $\mathcal{N}$ (Figure 6.3.A) entraîne nécessairement des bifurcations col-noeuds. En effet, quand $I = c_1$, on a trois points d'équilibre, notés $V_{1*}^{c_1}$, $V_{2*}^{c_1}$ et $V_{3*}^{c_1}$. Quand I augmente, on a collision des deux points fixes $V_{1*}^{c_1}$ et $V_{2*}^{c_1}$ respectivement stable et instable. La valeur $I = c_2$ à laquelle les équilibres collisionnent est appelée *valeur de bifurcation*. Pour cette valeur de I , on a deux équilibres. Pour $I > c_2$, par exemple $I = c_3$, le système admet un unique équilibre. En résumé, quand le paramètre I augmente, deux points fixes respectivement stable et instable collisionnent et s'annihilent. Une forme en $\mathcal{N}$ du courant d'équilibre pour les neurones *non-spikings* entraîne toujours un comportement bistable, tel que celui du neurone AFD (Figure 6.1.B).
- Les modèles à base de conductance ayant un courant d'équilibre strictement monotone admettent au contraire un unique point d'équilibre pour toute valeur de I (Figure 6.3.B), et exhibent nécessairement un comportement de type "linéaire" s'ils sont *non-spikings*. Les neurones RIM et AIY exhibent un tel courant d'équilibre (Figure 6.1.A).

Ainsi, le courant d'équilibre détermine d'une part la structure des bifurcations d'un neurone *non-spiking* ainsi que les valeurs auxquelles elles surviennent, et d'autre part la valeur d'équilibre de la réponse du potentiel gradué à un stimuli particulier. Le modèle proposé, que nous présentons maintenant, est construit à partir de ces spécificités.

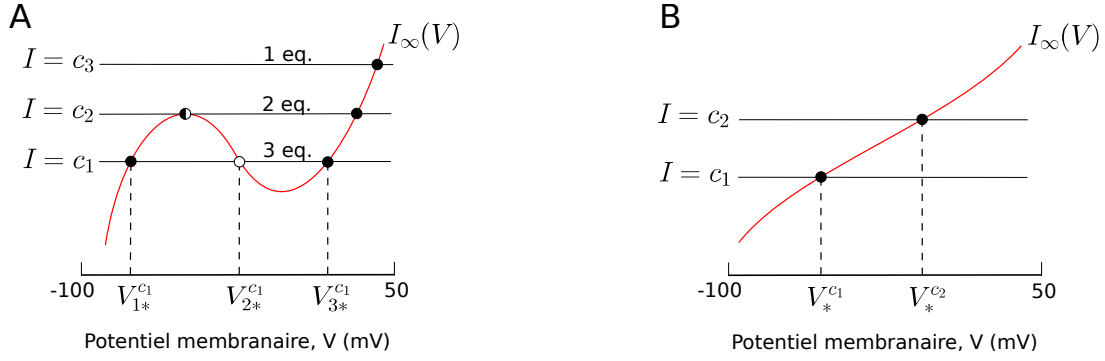


FIGURE 6.3 – Deux formes standards du courant d'équilibre $V \rightarrow I_\infty(V)$ (en rouge). Un point d'équilibre stable est représenté par un cercle plein, un point d'équilibre instable par un cercle vide, et un équilibre col-noeud par un cercle à moitié plein. (A) Courant d'équilibre en $\mathcal{N}$. L'intersection entre le courant d'équilibre I_∞ et une droite horizontale $I = c$ (avec c constante) correspond géométriquement aux points d'équilibre du système. Par souci de clarté et de lisibilité, nous représentons seulement les points d'équilibre pour $I = c_1$, notés $V_{1*}^{c_1}$, $V_{2*}^{c_1}$ et $V_{3*}^{c_1}$. (B) Courant d'équilibre monotone. De la même manière, $V_*^{c_1}$ et $V_*^{c_2}$ correspondent aux équilibres pour des courants d'injections $I = c_1$ et $I = c_2$, respectivement.

Courant d'équilibre total des neurones RIM, AIY et AFD. Le courant d'équilibre total expérimental des trois neurones a été déterminé dans Liu et al. (2018) (Figure 6.1). RIM et AIY exhibent un courant d'équilibre total monotone, tandis que AFD en admet un avec une forme en $\mathcal{N}$. Les valeurs de paramètres montrées en Annexe 6.3 ont été déterminées en tenant compte du potentiel membranaire et du courant d'équilibre expérimental. De cette manière, la forme de ce dernier est reproduit par le modèle (Figure 6.4). La relative détérioration entre le courant d'équilibre estimé et expérimental a été montré nécessaire pour obtenir des modèles capables de caractériser le comportement des neurones (Naudin et al., 2021b). Cela est expliqué par le fait que le courant d'équilibre expérimental a été obtenu à partir de la moyenne des enregistrements réalisés sur plusieurs cellules, tandis que les potentiels membranaires ont été obtenu à partir d'enregistrements réalisés sur une seule cellule, sans moyennisation. De plus, les deux types de données sont obtenues à partir de procédures expérimentales possédant leurs propres sources de bruits expérimentaux, intrinsèques et extrinsèques (Faisal et al., 2008; Marder et Taylor, 2011; Destexhe et Rudolph-Lilith, 2012; Gerstner et al., 2014). Ainsi, reproduire parfaitement les deux objectifs simultanément n'est pas faisable. Le potentiel membranaire était alors favorisé puisqu'il garantissait la qualité des réponses neuronales, tandis que le courant d'équilibre total avait pour but de capturer la bonne structure de bifurcation du neurone pour s'assurer de sa capacité de généralisation.

6.2.2 Bornage des solutions

Dans cette partie, nous montrons que les solutions de tout système généré à partir de l'équation (6.7) sont bornées.

Proposition 6.2.1 (Variables d'activations et d'inactivations). *Soit x une variable d'activation ou d'inactivation, et $x(0) \in [0, 1]$. Alors, pour tout $t \in \mathbb{R}_+$, les solutions $t \mapsto x(t)$ appartiennent à l'ensemble*

$$\Omega_x = [0, 1]. \quad (6.12)$$

Démonstration. Nous montrons dans un premier temps la majoration de notre solution x , avant de montrer la minoration dans un second temps.

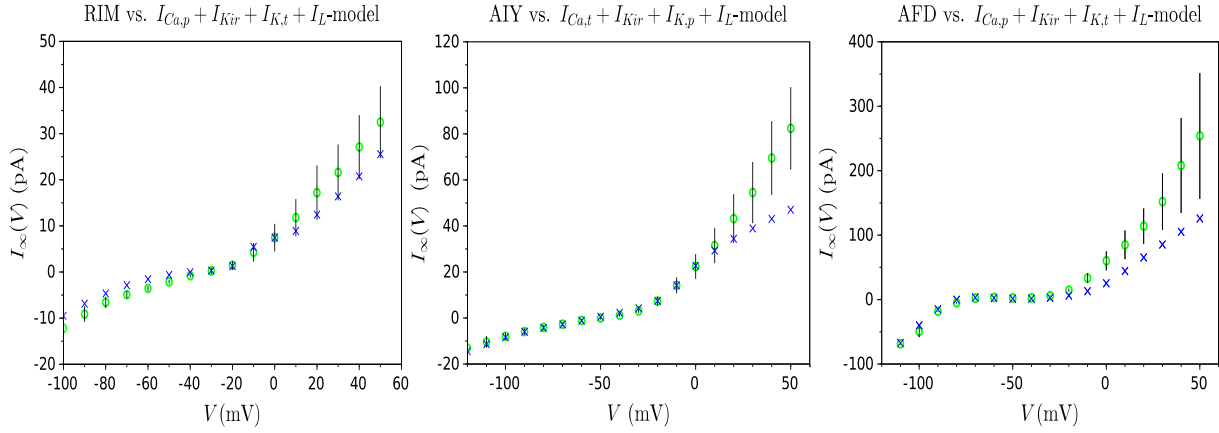


FIGURE 6.4 – Courant d'équilibre expérimental (représenté par des cercles verts) avec les écarts types correspondant, et estimé (représenté par des croix bleues).

— Montrons que $x(t) \leq 1$ pour tout $t \geq 0$.

Supposons que $x(t_0) := x(0) \in [0, 1]$. Soit t_{α_1} le premier temps auquel la fonction $t \mapsto x_i(t)$ atteint la valeur 1, c'est-à-dire $x(t_{\alpha_1}) = 1$, de telle sorte que $x(t) < 1$ pour tout $t \in [0, t_{\alpha_1}[$. Alors, nous avons

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt}(t_{\alpha_1}) &= \frac{x_{\infty}(V)}{\tau_x} - \frac{x(t_{\alpha_1})}{\tau_x} \\ &= \frac{x_{\infty}(V)}{\tau_x} - \frac{1}{\tau_x} \end{aligned}$$

Nous rappelons que la fonction $V \mapsto x_{\infty}(V)$ est une fonction sigmoïdale qui tend vers 0 en $-\infty$ et vers 1 en $+\infty$ de telle sorte que $0 \leq x_{\infty}(V) \leq 1$ pour tout $V \in \mathbb{R}$. Ainsi, nous trouvons

$$\frac{dx}{dt}(t_{\alpha_1}) \leq 0.$$

Par conséquent, $x(t) \leq 1$ pour tout $t \geq 0$.

— Nous procédons de la même façon pour prouver que $x(t) > 0$ pour tout $t \geq 0$. Soit t_{α_0} le premier temps auquel $x(t_{\alpha_0}) = 0$. Nous avons alors

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt}(t_{\alpha_0}) &= \frac{x_{\infty}(V)}{\tau_x} - \frac{x(t_{\alpha_0})}{\tau_x} \\ &= \frac{x_{\infty}(V)}{\tau_x} > 0 \end{aligned}$$

de telle sorte que $x(t) \geq 0$ pour tout $t \geq 0$.

□

La proposition suivante établit le caractère borné du potentiel membranaire.

Proposition 6.2.2 (Potentiel membranaire). *Pour tout $I \in \mathcal{I}$, il existe $m(I) \in \mathbb{R}_-$ et $M(I) \in \mathbb{R}_+$ tels que pour tout $t \in \mathbb{R}_+$,*

$$m(I) \leq V(t) \leq M(I).$$

Démonstration. D'un point de vue électrophysiologique, nous avons

$$E_L, E_K < 0 < E_{Ca}. \quad (6.13)$$

Nous étudions séparément les cas où $V > E_{Ca}$, et $V < E_L < E_K$ ou $V < E_K < E_L$.

Pour $V > E_{Ca}$:

Supposons que $V > E_{Ca}$ pour un certain I verifiant

$$I > g_L(E_{Ca} - E_L) \quad (6.14)$$

et montrons qu'il existe $M \in \mathbb{R}_+$ tel que $V(t) < M$ pour tout $t > 0$.

Puisque $V > E_{Ca}$ et $E_L < E_K < 0 < E_{Ca}$, alors $V > E_K$. De plus, nous avons :

- $(g_{Ca}, g_{Kir}, g_K, g_L) \in \mathbb{R}_+^{*4}$;
- $0 \leq x \leq 1$ pour tout $x \in \{m_{Ca}, h_{Ca}, h_{Kir}, m_K, h_K\}$ (comme établi en Proposition 6.2.1);
- $0 < x_\infty(V) < 1$ pour tout $x \in \{m_{Ca}, h_{Ca}, h_{Kir}, m_K, h_K\}$ et pour tout $V \in \mathbb{R}$.

Ainsi, $\chi_{Ca} \geq 0$ et $\chi_K \geq 0$ de sorte que $I_{Ca}(V), I_{Kir}(V), I_K(V) \geq 0$ pour tout $V > E_{Ca}$. On a donc :

$$\begin{aligned} C\dot{V} &= -\overbrace{I_{Ca}}^{\geq 0} - \overbrace{I_{Kir}}^{\geq 0} - \overbrace{I_K}^{\geq 0} - I_L + I \\ &\leq -I_L + I \\ &\leq -g_L(V - E_L) + I \\ &\leq -g_L V + g_L E_L + I \end{aligned}$$

Ainsi

$$\dot{V} \leq -\frac{g_L}{C}V + \frac{g_L E_L + I}{C}$$

Posons alors

$$\begin{cases} \alpha := \frac{g_L}{C} \\ \beta(I) := \frac{g_L E_L + I}{C} \end{cases} \quad (6.15)$$

tel que quand $V > E_{Ca}$ nous avons

$$\begin{aligned} \dot{V}(s) \leq -\alpha V(s) + \beta(I) &\iff \dot{V}(s) \exp(\alpha s) + \alpha \exp(\alpha s) V(s) \leq \beta(I) \exp(\alpha s) \\ &\iff \frac{d}{ds} (V(s) \exp(\alpha s)) \leq \beta(I) \exp(\alpha s) \end{aligned}$$

En intégrant entre 0 et t , nous obtenons

$$V(t) \exp(\alpha t) - V(0) \leq \frac{\beta(I)}{\alpha} \exp(\alpha t) - \frac{\beta(I)}{\alpha}$$

tel que

$$\begin{aligned} V(t) &\leq \overbrace{V(0)}^{< 0} \exp(-\alpha t) + \left(E_L + \frac{I}{g_L}\right) (1 - \exp(-\alpha t)) \\ &\leq \left(E_L + \frac{I}{g_L}\right) (1 - \exp(-\alpha t)) \end{aligned}$$

De plus, $t > 0$ implique $0 < \exp(-\alpha t) < 1$ tel que pour tout $t > 0$,

$$V(t) \leq E_L + \frac{I}{g_L}.$$

Il convient de noter que $E_L + \frac{I}{g_L} > E_{Ca}$ pour tout I vérifiant l'équation (6.14), de sorte que nous restons cohérent avec le cas que nous traitons ici selon lequel $V > E_{Ca}$. Ainsi, pour tout $I > g_L(E_{Ca} - E_L)$, le potentiel de membrane V est majoré par

$$M(I) := E_L + \frac{I}{g_L} \quad (6.16)$$

Pour $V < E_L < E_K$:

Supposons que $V < E_L$ pour un certain I vérifiant

$$I < \min \{-g_L E_L, -g_L V(0)\} \quad (6.17)$$

et montrons qu'il existe $m \in \mathbb{R}_-$ tel que $V(t) > m$ pour tout $t > 0$.

Puisque $V < E_L$ et $E_L < E_K < 0 < E_{Ca}$, on a $V < E_K$ et $V < E_{Ca}$. Ainsi, $I_{Ca}(V), I_{Kir}(V), I_K(V) < 0$ pour tout $V < E_L$. De plus, on considère α et $\beta(I)$ définis comme dans (6.15), tel que si $V < E_L$, alors

$$\begin{aligned} \dot{V}(s) \geq -\alpha V(s) + \beta(I) &\iff \dot{V}(s) \exp(\alpha s) + \alpha \exp(\alpha s) V(s) \geq \beta(I) \exp(\alpha s) \\ &\iff \frac{d}{ds} (V(s) \exp(\alpha s)) \geq \beta(I) \exp(\alpha s) \end{aligned}$$

En intégrant entre 0 et t , on a

$$\begin{aligned} V(t) &\geq V(0) \exp(-\alpha t) + \left(E_L + \frac{I}{g_L}\right) (1 - \exp(-\alpha t)) \\ &\geq V(0) + \left(E_L + \frac{I}{g_L}\right) (1 - \exp(-\alpha t)) \end{aligned}$$

Pour I vérifiant (6.17), le terme $E_L + \frac{I}{g_L}$ est négatif de telle sorte que

$$V(t) \geq V(0) + E_L + \frac{I}{g_L}.$$

De plus, $V(0) + E_L + \frac{I}{g_L} < E_L$ pour I vérifiant (6.17).

Ainsi, si $V < E_L$ pour un certain $I < \min \{-g_L E_L, -g_L V(0)\}$, le potentiel membranaire V est minoré par

$$m(I) := V(0) + E_L + \frac{I}{g_L} \quad (6.18)$$

Pour $V < E_K < E_L$:

La même preuve que précédemment peut être réalisée en considérant I vérifiant

$$I < \min \{-g_L E_L, -g_L (E_L + V(0) - E_K)\}$$

Finalement, comme $V(0) < 0$, alors pour tout $t > 0$

$$m(I) < V(t) < M(I)$$

□

Remarques :

1. Les bornes M and m respectivement définies en (6.16) et (6.18), ainsi que les seuils I définis en (6.14) et (6.17), ont des grandeurs physiques pertinentes. En effet, m et M sont exprimés en mV , tandis que les seuils I le sont en pA .
2. Nous avons montré pour les trois neurones que le potentiel de membrane (en mV) appartenait à l'ensemble

$$\Omega_V = [m(I), M(I)] \quad (6.19)$$

où M et m sont définis en (6.16) et (6.18), respectivement. Toute cellule biologique admet une tolérance limitée aux stimulations électriques, tel qu'au-delà d'une certaine intensité la cellule éclate. Notons que ce seuil de tolérance est d'autant plus petit chez les neurones du ver *C. elegans* du fait de leur petite taille. Ainsi, le courant d'injection I que l'on peut soumettre au neurone est nécessairement biologiquement borné, ce qui implique que $m(I)$ and $M(I)$ le soient aussi.

Dans la suite, nous définissons l'ensemble

$$\Omega = \Omega_V \times \prod_{x \in \mathcal{X}} \Omega_x \quad (6.20)$$

sur lequel les solutions de tous les modèles générés à partir de l'équation (6.7) existent, où $\mathcal{X}$ représente l'ensemble des variables d'activation et d'inactivation d'un modèle spécifique, suivant les caractéristiques biophysiques du neurone considéré. Nous renvoyons à la Table 6.3 pour l'expression de $\mathcal{X}$ dans le cas des neurones RIM, AIY et AFD.

6.2.3 Solution analytique des variables d'activations et d'inactivations

Nous rappelons que l'équation décrivant l'évolution des variables d'activations et d'inactivations est la suivante :

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty(V) - x}{\tau_x}, \quad x \in \{m_{ion}, h_{ion}\}. \quad (6.21)$$

Celle-ci est linéaire de sorte que nous pouvons la résoudre explicitement. La proposition suivante en donne sa forme explicite.

Proposition 6.2.3 (Solution analytique des variables d'activations et d'inactivations). *La solution analytique de l'équation (6.21) est donnée par*

$$x(t) = x_\infty(V) + (x_0 - x_\infty(V)) \exp(-t/\tau_x) \quad (6.22)$$

où x_0 est la condition initiale de l'équation (6.21).

Démonstration. Soit x une variable d'activation ou d'inactivation.

Étape 1 : détermination d'une solution homogène.

On détermine une solution de l'équation homogène associée à (6.21), c'est-à-dire une solution de

$$\dot{x}_H = -\frac{x_H}{\tau_x}.$$

L'ensemble des solutions de l'équation homogène est donné par

$$x_H(t) = c \exp(-t/\tau_x), \quad c \in \mathbb{R}.$$

Étape 2 : détermination d'une solution particulière.

On détermine ici une solution particulière de (6.21) par la méthode de la variation de la constante. Pour cela, on considère l'équation

$$x(t) = c(t) \exp(-t/\tau_x). \quad (6.23)$$

Alors

$$\dot{x}(t) = \dot{c}(t) \exp(-t/\tau_x) - \frac{1}{\tau_x} \underbrace{c(t) \exp(-t/\tau_x)}_{x(t) \text{ (6.23)}} = \dot{c}(t) \exp(-t/\tau_x) - \frac{x(t)}{\tau_x} = \frac{x_\infty(V)}{\tau_x} - \frac{x(t)}{\tau_x}$$

où la dernière égalité vient de l'équation (6.21), et permet de déduire

$$\dot{c}(t) \exp(-t/\tau_x) = \frac{x_\infty(V)}{\tau_x},$$

c'est-à-dire

$$c(t) = x_\infty(V) \exp(-t/\tau_x). \quad (6.24)$$

En reportant (6.24) dans l'équation (6.23), on obtient une solution particulière de (6.21) qui est la suivante :

$$x(t) = x_\infty(V) \quad (6.25)$$

Ainsi, les solutions de (6.21) sont données par

$$x(t) = x_\infty(V) + c \exp(-t/\tau_x). \quad (6.26)$$

Étape 3 : détermination de la constante c

On évalue (6.26) au temps $t = 0$, de sorte que $x(0) = c + x_\infty(V) = x_0$ et donc $c = x_0 - x_\infty(V)$. On obtient alors bien l'équation (6.22) $\square$

6.2.4 Analyse du modèle pour les neurones linéaires

Le comportement de type "linéaire", typique des neurones *non-spikings*, est défini par une dépolarisation ou hyperpolarisation lisse et continue depuis le potentiel de repos. Les neurones exhibant un tel comportement admettent un courant d'équilibre total monotone (voir par exemple Figure 6.1.A). Dans cette partie, nous établissons quelques résultats sur ce type de neurones à partir desquels sont déduites des propriétés sur la dynamique des neurones RIM et AIY.

6.2.4.1 Monotonie du courant d'équilibre I_∞ et unicité du point d'équilibre

Proposition 6.2.4 (Unicité du point d'équilibre pour les neurones de type "linéaire"). *Supposons que le courant d'équilibre total I_∞ défini en (6.10) soit monotone croissant. Alors tout modèle construit à partir de l'équation générique (6.7) admet un unique point d'équilibre donné par*

$$(V_*, X_*) = (I_\infty^{-1}(I), X_\infty(V_*))$$

où X est le vecteur composé de toutes les variables d'activations et d'inactivations.

Remarque. Nous renvoyons à la Table 6.3 pour l'expression de X pour RIM, AIY et AFD.

Démonstration. Les variables d'activations et d'inactivations x à l'équilibre vérifient $x_* = x_\infty(V_*)$. Remplaçant cela dans la première équation sur V , les équilibres de V satisfont $I_\infty(V_*) = I$. Ainsi, puisque $V \mapsto I_\infty(V)$ est strictement croissante et continue, on a

$$V_* = I_\infty^{-1}(I).$$

de sorte que les points d'équilibre du système générique sont uniques pour tout I fixé. $\square$

Il n'existe aucune théorie générale pour montrer analytiquement la monotonie de $V \mapsto I_\infty(V)$. Ermentrout et Terman (2010) soulignent par exemple que la monotonie de I_∞ pour les équations classiques de Hodgkin et Huxley n'a jamais été démontrée rigoureusement (voir leur section "Bifurcation analysis of the Hodgkin-Huxley equations" de l'édition 2010). Des évidences numériques sont alors souvent fournies (Hassard, 1978; Troy, 1978; Ermentrout et Terman, 2010; Maama et al., 2020). En ce sens, nous calculons la dérivée première de $V \mapsto I_\infty(V)$:

$$\begin{aligned} I'_\infty(V) = & g_{Ca}\chi'_{Ca\infty}(V)(V - E_{Ca}) + g_{Ca}\chi_{Ca\infty}(V) + g_{Kir}h'_{Kir\infty}(V)(V - E_K) \\ & + g_{Kir}h_{Kir\infty}(V) + g_K\chi'_{K\infty}(V)(V - E_K) + g_K\chi_{K\infty}(V) + g_L \end{aligned} \quad (6.27)$$

et nous vérifierons numériquement sa positivité.

Application aux neurones RIM et AIY. La proposition suivante établit la monotonie de I_∞ pour les neurones RIM et AIY. On rappelle que $\mathcal{V}$ est défini en (6.9).

Proposition 6.2.5 (Forme du courant d'équilibre total pour RIM et AIY). *Pour tout $V \in \mathcal{V}$, la fonction $V \mapsto I_\infty(V)$ dotée des valeurs de paramètres décrits en Annexe 6.3 est strictement croissante pour RIM et AIY, et reste stable par rapport aux petites variations des paramètres du modèle.*

Démonstration. Comme souligné précédemment, il n'existe pas de théorie générale pour prouver la monotonie de I_∞ . Nous fixons alors les paramètres aux valeurs décrites en Annexe 6.3, déterminées dans Naudin et al. (2021c) pour reproduire le comportement expérimental des neurones (Figure 6.1). Nous simulons numériquement en Figure 6.5.A la fonction $V \mapsto I'_\infty(V)$ définie à l'équation (6.27) pour des valeurs biologiques pertinentes, à savoir $V \in \mathcal{V}$. Nous pouvons observer que la dérivée première de $V \mapsto I_\infty(V)$ est toujours strictement positive pour les neurones RIM et AIY.

De plus, nous réalisons une analyse de sensibilité globale des paramètres (analyse de Sobol) (Weber et al., 2018) pour déterminer les paramètres les plus influents sur la dynamique du modèle (6.1). De cette analyse, les paramètres E_{Ca} , E_K , E_L , g_{Ca} , g_L and $V_{1/2}^{m_{Ca}}$ sont sélectionnés (Figure 6.5.B). En outre, nous remarquons que $V \mapsto I'_\infty(V)$ définie en (6.27) est continue et linéaire par rapport aux paramètres, de sorte que de légères variations des valeurs de ces derniers n'entraînent que de légères variations, continues, de I'_∞ . Ainsi, il existe un petit voisinage de chacune des valeurs de paramètres de l'Annexe 6.3 dans lequel I'_∞ sera encore positive, et le modèle toujours bien défini. $\square$

La Proposition 6.2.4 et la Proposition 6.2.5 impliquent l'unicité de point d'équilibre pour toute valeur de I pour les modèles complets et réduits de RIM et AIY. En effet, on peut noter que la procédure de réduction des modèles décrite en Section 6.1.2 n'impacte pas l'expression du courant d'équilibre, de sorte que la Proposition 6.2.5 tient pour les modèles complets et réduits.

6.2.4.2 Stabilité locale des modèles réduits de RIM et AIY

Dans cette section, nous montrons la stabilité locale des modèles réduits des neurones RIM et AIY, respectivement définis en (6.4) et (6.5).

Proposition 6.2.6 (Stabilité locale asymptotique). *L'unique équilibre (V_*, x_*) des systèmes réduits de RIM et AIY est localement asymptotiquement stable, où $x = h_K$ pour RIM et $x = h_{Ca}$ pour AIY.*

Démonstration. Pour $I \in \mathcal{I}$ avec $\Delta I = 0.01pA$, nous déterminons l'unique point d'équilibre (V_*, h_*) pour chacun des neurones et nous calculons les parties réelles des valeurs propres de leur matrice jacobienne évaluée en celui-ci. Comme montré en 6.6.A, toutes les parties réelles sont strictement négatives pour tout $I \in \mathcal{I}$ de telle sorte que l'unique point d'équilibre est

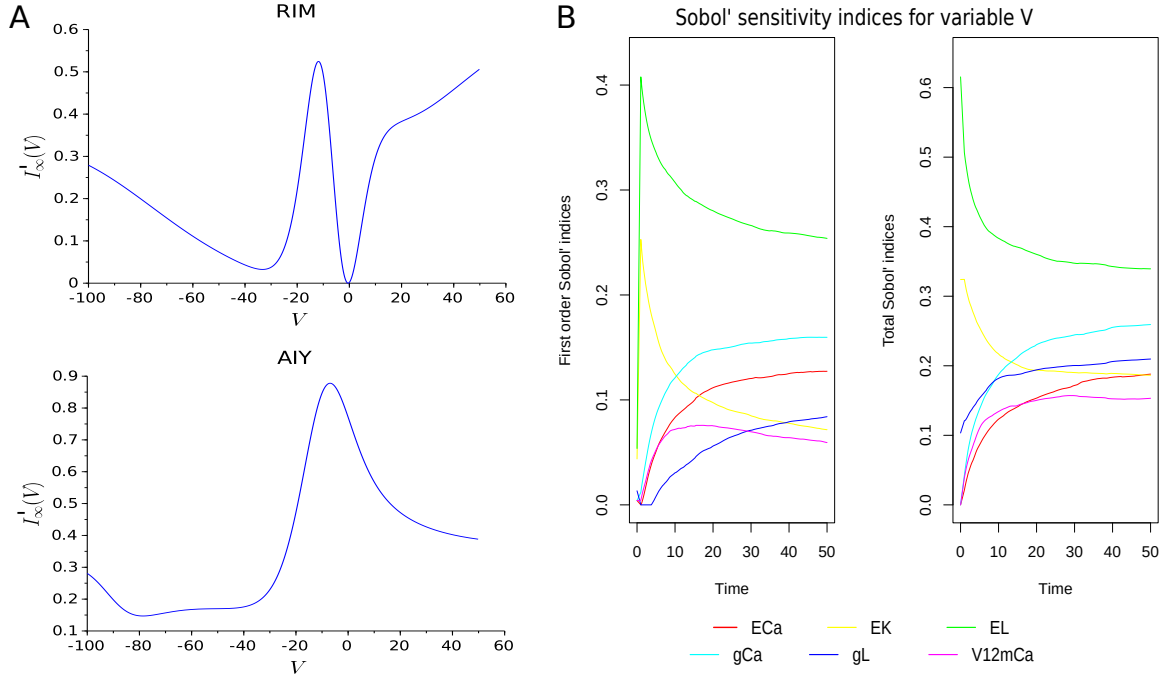


FIGURE 6.5 – (A) Simulation numérique de $V \mapsto I'_\infty(V)$ pour $V \in \mathcal{V}$, en utilisant les valeurs de paramètres montrées en Annexe 6.3. Dans les deux cas $I'_\infty(V) > 0$ pour tout $V \in \mathcal{V}$ de telle sorte que le courant d'équilibre total $V \mapsto I_\infty(V)$ est monotone croissant. (B) Analyse de sensibilité globale des paramètres du modèle (6.1). Seulement les paramètres les plus influents sur la dynamique de ce modèle sont montrés, à savoir E_{Ca} , E_K , E_L , g_{Ca} , g_L and $V_{1/2}^{mCa}$. Les paramètres restants ne sont pas montrés par souci de clarté. L'analyse de sensibilité *via* le calcul des indices de Sobol est réalisée à partir du logiciel R en suivant Weber et al. (2018).

localement asymptotiquement stable. Finalement, nous montrons en Figure 6.6.B que la valeur de V_* augmente quand I augmente, ce qui est consistant avec le comportement expérimental exhibé en Figure 6.1. $\square$

6.2.4.3 Stabilité globale des modèles réduits de RIM et AIY

Dans cette partie, nous discutons de la stabilité globale des modèles réduits 2-D des neurones RIM et AIY, respectivement définis en (6.4) et (6.5).

Proposition 6.2.7 (Non-existence de cycle limites). *Les modèles réduits des neurones RIM et AIY n'admettent aucun cycle limite dans l'ensemble Ω définie en (6.20).*

Démonstration. Nous montrons la non existence de cycle limites en utilisant le critère de Bendixon–Dulac. On remarque dans un premier temps que l'ensemble Ω défini en (6.20) est simplement connecté. Dans un second temps, notons F le membre de droite des modèles réduits de RIM et AIY. Alors nous traçons en Figure 6.7 la fonction $(V, h) \mapsto \text{div}F(V, h)$ pour $V \in \mathcal{V}$ et $h \in [0, 1]$, où div est l'opérateur divergence d'un champs de vecteur. Nous pouvons observer que la divergence est négative et ne change pas de signe. Ainsi, les modèles relatifs à RIM et AIY n'exhibent aucun cycle limites. $\square$

La proposition suivante établit la stabilité globale asymptotique des modèles réduits de RIM et AIY.

Proposition 6.2.8 (Stabilité asymptotique globale). *L'unique point d'équilibre des systèmes réduits relatifs aux neurones RIM et AIY est globalement asymptotiquement stable.*

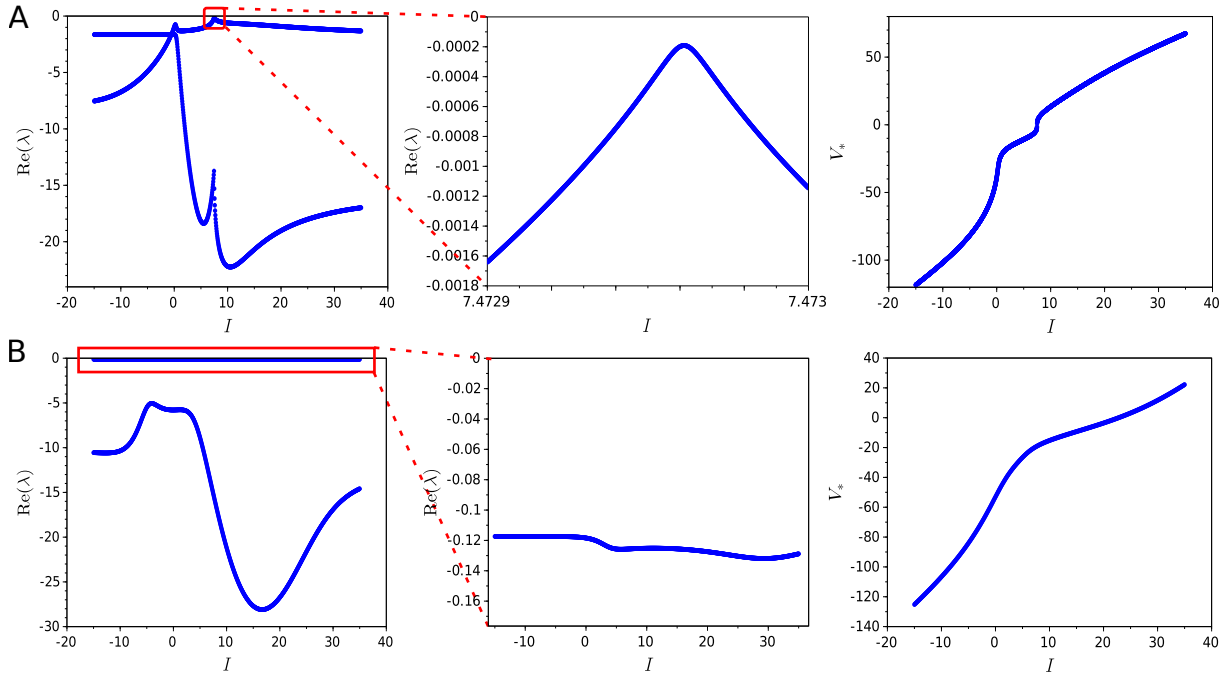


FIGURE 6.6 – (A) Parties réelles des valeurs propres de la matrice jacobienne associée à l’unique point d’équilibre pour tout $I \in \mathcal{I}$. Toutes les parties réelles sont négatives pour les deux neurones de sorte que l’unique équilibre est localement asymptotiquement stable. De plus, la valeur de V_* augmente quand I augmente, ce qui est en accord avec le comportement des voltages expérimentaux montrés à la Figure 6.1.

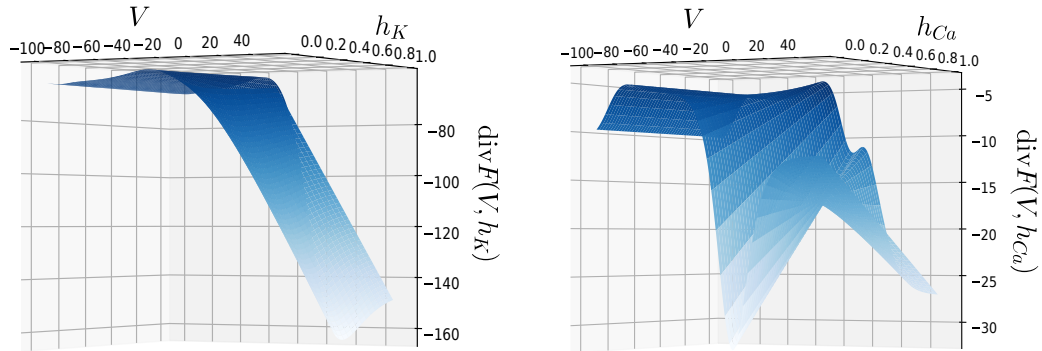


FIGURE 6.7 – Simulation numérique de la fonction $(V, h) \mapsto \text{div}F(V, h)$ pour $V \in \mathcal{V}$ et $h \in [0, 1]$ où $h = h_K$ pour RIM et $h = h_{Ca}$ pour AIY. Dans les deux cas, la divergence est négative et ne change pas de signe. Ainsi, aucun cycle limite n’existe.

Démonstration. Nous avons précédemment démontré que les solutions de tout système généré à partir de l’équation (6.7) sont bornées (Proposition 6.2.1 et 6.2.2), l’unique point d’équilibre est localement asymptotiquement stable (Proposition 6.2.6), et il n’existe aucun cycle limite dans $\Omega \in \mathbb{R}^2$ (Proposition 6.2.7). Ainsi, l’unique point d’équilibre des systèmes réduits de RIM et AIY est globalement asymptotiquement stable dans Ω . $\square$

Interprétation biologique. La stabilité globale asymptotique de l’unique point d’équilibre des modèles réduits de RIM et AIY implique l’inexistence de potentiels d’actions asymptotiquement, mais plutôt des potentiels gradués pour toute valeur de $I \in \mathcal{I}$.

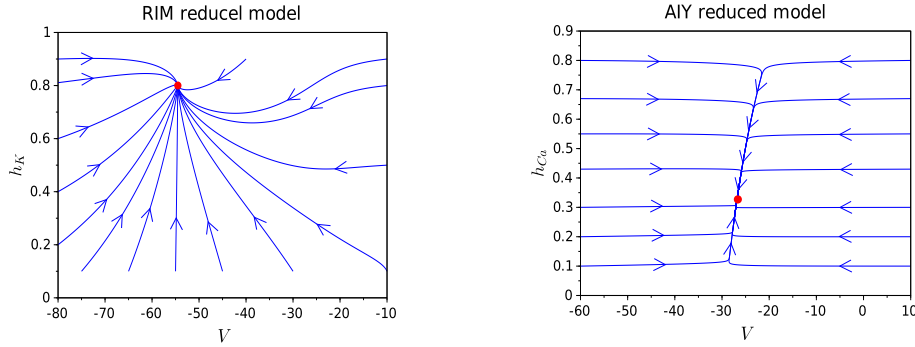


FIGURE 6.8 – Portraits de phase (V, h) pour diverses conditions initiales (V_0, h_0) , où $h = h_K$ pour RIM et $h = h_{Ca}$ pour AIY. Toutes les trajectoires convergent vers l'unique point d'équilibre (en rouge).

6.2.5 Analyse du modèle pour les neurones bistables

Le neurone AFD est un neurone bistable, caractérisé par un saut de voltage entre le potentiel de repos et un potentiel de membrane de plus haute valeur (Figure 6.1.A). Cette section a pour but d'étudier les propriétés mathématiques de modèles admettant de telles propriétés.

6.2.5.1 Analyse des équilibres

Comme expliqué au Chapitre 5, la forme du courant d'équilibre total I_∞ détermine les propriétés neurocomputationnelles du modèle. La proposition suivante établit la forme de I_∞ pour AFD.

Proposition 6.2.9 (Forme du courant d'équilibre total pour AFD). *La fonction $V \mapsto I_\infty(V)$ pour le neurone AFD admet une forme en $\mathcal{N}$, robuste aux petites variations de ses paramètres.*

Démonstration. Nous donnons une évidence numérique selon laquelle le neurone AFD admet un courant d'équilibre en $\mathcal{N}$. Pour ce faire, nous traçons à la Figure 6.9 la dérivée de la fonction I_∞ , définie en (6.27), dotée des paramètres montrés en Annexe 6.3. Nous pouvons voir qu'il existe

$$V_{1*} < V_{2*} \in \mathbb{R} \quad \text{tels que} \quad I'_\infty(V_{1*}) = I'_\infty(V_{2*}) = 0 \quad (6.28)$$

qui correspondent aux équilibres col-noeuds. Alors, pour tout $V < V_{1*}$ et $V > V_{2*}$, $I'_\infty(V) > 0$, et pour tout $V \in]V_{1*}, V_{2*}[$, $I'_\infty(V) < 0$. Ainsi, I_∞ est croissante monotone pour tout $V < V_{1*}$, décroissante pour tout $V_{1*} < V < V_{2*}$, et de nouveau croissante pour tout $V > V_{2*}$. Cela nous permet de dire que $V \mapsto I_\infty(V)$ possède une forme en $\mathcal{N}$. De plus, I'_∞ est continue par rapport à ses paramètres, de sorte que de légères variations de ses paramètres entraînent de légères variations de I'_∞ . Ainsi, il existe un voisinage des valeurs montrées en Annexe 6.3 pour lesquelles I_∞ possède encore une forme en $\mathcal{N}$. $\square$

Nature et valeur de V_* . La Figure 6.10 montre le nombre et la valeur de V_* en fonction du courant d'injection I , ainsi que la nature du point d'équilibre correspondant. On voit que les modèles complets et réduits de AFD admettent un, deux, ou trois points d'équilibre. Les valeurs seuils du courant d'injection I , notées I_1 et I_2 , correspondent aux valeurs auxquelles les équilibres apparaissent et disparaissent, et pour lesquelles les points col-noeuds V_{1*} et V_{2*} définies en (6.28) existent. Alors pour $I < I_1$ et $I > I_2$, on a un unique équilibre qui est un noeud stable. Pour $I = I_1$ et $I = I_2$, on a deux équilibres, un instable (un col-noeud), et un autre qui est un noeud stable. Pour $I_1 < I < I_2$, on a trois points d'équilibre, deux noeud stables et un col. Dans tous les cas, V_* augmente quand I augmente, ce qui est en accord avec les données expérimentales montrées à la Figure 6.1.A.

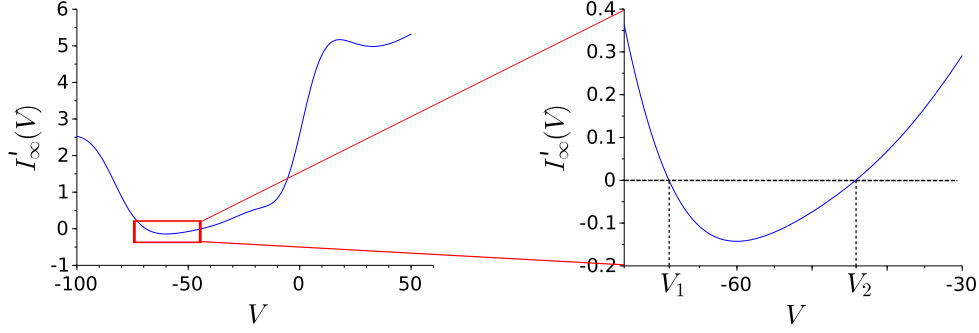


FIGURE 6.9 – Simulation numérique de $V \mapsto I'_\infty(V)$ pour tout $V \in \mathcal{V}$ dotée des valeurs de paramètres données en Annexe 6.3. Pour tout $V < V_{1*}$ et $V > V_{2*}$, on a $I'_\infty(V) > 0$. Pour tout $V \in]V_{1*}, V_{2*}[$, on a $I'_\infty(V) < 0$. Pour $V = V_{1*}$ et $V = V_{2*}$, on a $I'_\infty(V) = 0$. En conclusion, la fonction I_∞ admet une forme en $\mathcal{N}$.

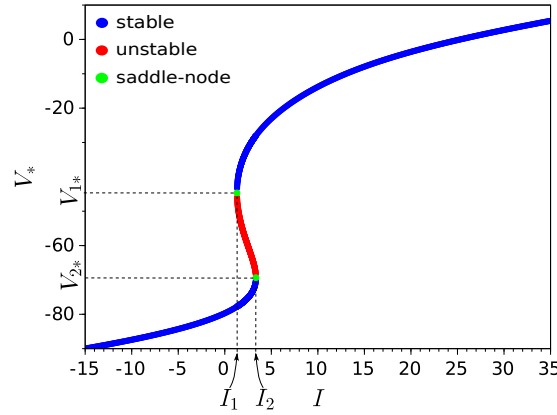


FIGURE 6.10 – Nombre et valeur de V_* suivant la valeur du stimulus I . I_1 et I_2 sont les valeurs de courants d'injections correspondant aux équilibres col-nœuds V_{1*} et V_{2*} définis en (6.28). En particulier, I_1 et I_2 correspondent aux valeurs de bifurcations auxquels les équilibres apparaissent et disparaissent.

Afin de déterminer les valeurs de bifurcation I_1 et I_2 du neurone AFD, nous calculons la minimum et la maximum des deux paraboles de la fonction I_∞ (Figure 7.3.A) en utilisant *Scilab* software. Nous obtenons alors

$$\begin{cases} I_1 \simeq 1.5966562 \\ I_2 \simeq 3.1511609 \end{cases} \quad (6.29)$$

Ces valeurs nous permettent de conclure que le saut de voltage vers un nouveau plateau se réalise en $I = I_2$ (Figure 6.11).

Une interprétation biologique du rôle du saut du potentiel membranaire dans le traitement de l'information sensorielle. Un neurone bistable est défini par l'existence d'un seuil à partir duquel le neurone saute à un état de haut voltage. *Quel est le rôle joué par le saut dans le traitement de l'information sensorielle ?* Dobosiewicz et al. (2019) montre que l'interneurone bistable AIA, très similaire à AFD, joue un rôle d'intégration important en sautant vers le plateau de haut voltage après avoir reçu des *inputs* de multiples neurones sensoriels, dans le but d'indiquer la présence d'un attractant (odeur de nourriture par exemple) dans l'environnement. Plus précisément, les auteurs proposent le schéma d'intégration de la cellule AIA suivant. En l'absence d'odeur de nourriture, les neurones sensoriels libèrent du glutamate qui

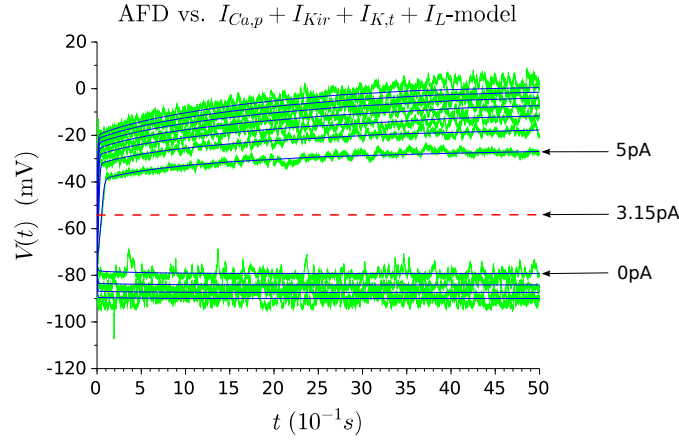


FIGURE 6.11 – Seuil du courant d’injection auquel le neurone saute vers un nouveau plateau de haut voltage. En vert sont montrées les données expérimentales, et en bleu la dynamique du modèle.

active les canaux chlorides de AIA. Le courant d’ions chlorures dans AIA diminue la résistance de la membrane de AIA, prévenant son saut à travers la synapse électrique AWA-AIA. En présence d’odeur de nourriture, les neurones sensoriels glutamatergiques sont inhibés, les canaux chlorides de AIA sont fermés, le rendant plus sensible aux *inputs* dépolarisants. En même temps, la présence de l’odeur active AWA qui déclenche alors des potentiels d’actions, et la transmission de cette information *via* la synapse AWA-AIA dépolarise le neurone AIA au haut plateau de voltage.

6.2.5.2 Analyse des bifurcations

Proposition 6.2.10. *Soit $z_* = (V_*, X_*)$ un équilibre non-hyperbolique pour $I = I_*$ pour tout modèle généré par l’équation (6.7). De plus, soit*

$$\mathbb{I}(V, I) = \frac{I - I_\infty(V)}{C}$$

et supposons que

$$\frac{\partial^2 \mathbb{I}(V_*, I_*)}{\partial V^2} \neq 0. \quad (6.30)$$

Alors une bifurcation col-noeud survient pour $I = I_*$.

De plus, la forme normale de tout modèle généré par l’équation (6.7) au voisinage de z_* est donnée par

$$\begin{cases} \frac{d\eta}{dt} = \mu - \eta^2, & \mu \in \mathbb{R}, \\ \frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} \end{cases}$$

$$\text{si } \frac{\partial^2 \mathbb{I}(V_*, I_*)}{\partial V^2} < 0, \text{ et}$$

$$\begin{cases} \frac{d\eta}{dt} = \mu + \eta^2, & \mu \in \mathbb{R}, \\ \frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} \end{cases}$$

$$\text{si } \frac{\partial^2 \mathbb{I}(V_*, I_*)}{\partial V^2} > 0.$$

Démonstration. Nous utilisons la méthode des formes normales pour étudier la dynamique du modèle au voisinage des points fixes non-hyperboliques mis en évidence à la section précédente. Plus précisément, nous déterminons la forme normale de l'équation générique (6.7) au voisinage de deux points fixes non-hyperboliques.

Étape 1 : Reporter les équilibres des probabilités d'ouverture et de fermeture dans l'équation sur V .

Dans la suite, on pose $C = 1$ par souci de lisibilité. Dans les modèles à base de conductance, les équilibres m_* et h_* des probabilités d'ouverture et de fermeture, respectivement, sont donnés par $m_* = m_\infty(V_*)$ et $h_* = h_\infty(V_*)$, tels qu'ils s'écrivent uniquement en fonction du point d'équilibre V_* . Ainsi, les bifurcations col-noeuds peuvent se déterminer seulement sur l'équation sur V quand m et h sont à leurs équilibres. Dans le cas de l'équation générique (6.7), cela nous donne l'équation

$$\frac{dV}{dt} = \mathbb{I}(V, I) \quad (6.31)$$

où

$$\begin{aligned} \mathbb{I}(V, I) = & -g_{Ca}\chi_{Ca\infty}(V)(V - E_{Ca}) - g_{Kir}h_{Kir\infty}(V)(V - E_K) \\ & - g_K\chi_{K\infty}(V)(V - E_K) - g_L(V - E_L) + I \end{aligned}$$

Ainsi,

$$\mathbb{I}(V_*, I_*) = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial \mathbb{I}}{\partial V}(V_*, I_*) = 0$$

Déterminons alors la forme normale de l'équation (6.31). Ramenons dans un premier temps l'équilibre à l'origine pour pouvoir effectuer des développements de Mac-Laurin par la suite. Pour cela, posons :

$$\begin{cases} y = V - V_* \\ c = I - I_* \end{cases}$$

Alors

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} = \frac{dV}{dt} &= \mathbb{I}(V, I) = \mathbb{I}(y + V_*, c + I_*) \\ &= -g_{Ca}\chi_{Ca\infty}(y + V_*)(y + V_* - E_{Ca}) - g_{Kir}h_{Kir\infty}(y + V_*)(y + V_* - E_K) \\ &\quad - g_K\chi_{K\infty}(y + V_*)(y + V_* - E_K) - g_L(y + V_* - E_L) + c + I_* \\ &:= f(y, c) \end{aligned}$$

Cette équation admet $(0, 0)$ comme point fixe non hyperbolique, *i.e.*

$$f(0, 0) = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial f}{\partial y}(0, 0) = 0$$

Dans le but de simplifier l'équation sur y , on réalise un développement de Mac-Laurin de f :

$$\begin{aligned} f(y, c) &= \underbrace{f(0, 0)}_{=0} + \underbrace{\frac{\partial f}{\partial y}(0, 0)}_{=0} y + \underbrace{\frac{\partial f}{\partial c}(0, 0)}_{=1} c + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(0, 0) \frac{y^2}{2} + \underbrace{\frac{\partial^2 f}{\partial c^2}(0, 0)}_{=0} \frac{c^2}{2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y \partial c}(0, 0) yc + o((y, c)^3) \\ &= c + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(0, 0) \frac{y^2}{2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y \partial c}(0, 0) yc + o((y, c)^3) \end{aligned}$$

Comme la fonction f est de classe $\mathcal{C}^\infty$, on a $\frac{\partial^2 f}{\partial y \partial c} = \frac{\partial^2 f}{\partial c \partial y} = 0$. Ainsi,

$$f(y, c) = c + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(0, 0) \frac{y^2}{2} + o((y, c)^3)$$

Calculons maintenant $\frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(0, 0) \frac{y^2}{2}$. Tout d'abord, on a

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial y}(y, c) = & -g_{Ca}\chi_{Ca\infty}(y + V_*) - g_{Ca}\chi'_{Ca\infty}(y + V_*)(y + V_* - E_{Ca}) \\ & - g_{Kir}h_{Kir\infty}(y + V_*) - g_{Kir}h'_{Kir\infty}(y + V_*)(y + V_* - E_K) \\ & - g_K\chi_{K\infty}(y + V_*) - g_K\chi'_{K\infty}(y + V_*)(y + V_* - E_K) - g_L \end{aligned}$$

Finalement,

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(y, c) = & -2g_{Ca}\chi'_{Ca\infty}(y + V_*) - g_{Ca}\chi''_{Ca\infty}(y + V_*)(y + V_* - E_{Ca}) \\ & - g_{Kir}h''_{Kir\infty}(y + V_*)(y + V_* - E_K) - 2g_{Kir}h'_{Kir\infty}(y + V_*) \\ & - 2g_K\chi'_{K\infty}(y + V_*) - g_K\chi''_{K\infty}(y + V_*)(y + V_* - E_K) \end{aligned}$$

Ainsi,

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(0, 0) = & -2g_{Ca}\chi'_{Ca\infty}(V_*) - g_{Ca}\chi''_{Ca\infty}(V_*)(V_* - E_{Ca}) \\ & - g_{Kir}h''_{Kir\infty}(V_*)(V_* - E_K) - 2g_{Kir}h'_{Kir\infty}(V_*) \\ & - 2g_K\chi'_{K\infty}(V_*) - g_K\chi''_{K\infty}(V_*)(V_* - E_K) \end{aligned}$$

À partir de l'équation (6.30), on obtient

$$\frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(0, 0) = \frac{\partial^2 \mathbb{I}(V_*, I_*)}{\partial V^2} \neq 0$$

Par souci de légèreté des notations, on pose

$$u := \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}(0, 0) \tag{6.32}$$

où u est positif ou négatif en fonction de la valeur de V_* . Ainsi, nous obtenons localement l'équation

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = c - |u|y^2 & \text{si } u < 0 \\ \frac{dy}{dt} = c + uy^2 & \text{si } u > 0 \end{cases} \tag{6.33}$$

Enfin, nous changeons l'échelle de l'équation (6.33) en posant

$$\eta = |u|y$$

de sorte que

$$\begin{cases} \frac{d\eta}{dt} = \mu - \eta^2 & \text{si } u < 0 \\ \frac{d\eta}{dt} = \mu + \eta^2 & \text{si } u > 0 \end{cases} \tag{6.34}$$

où

$$\mu = |u|c$$

Étape 2 : Reporter V_* dans les équations des portes d'activations et d'inactivations.

Soit x une variable d'activation ou d'inactivation. Rappelons que son évolution est donnée par

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty(V_*) - x}{\tau_x}$$

Nous réalisons le changement de variable

$$\xi = x_\infty(V_*) - x$$

de sorte que

$$\frac{d\xi}{dt} = -\frac{\xi}{\tau_x} \quad (6.35)$$

En considérant X le vecteur composé de toutes les variables de portes d'un modèle construit à partir de l'équation générique (6.7), on obtient l'équation

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} \quad (6.36)$$

Étape 3 : Conclusion.

Considérant l'étape 1 et l'étape 2, la forme normale topologique de tout modèle construit à partir de l'équation générique (6.7) au voisinage d'un point stationnaire non-hyperbolique est donnée par

$$\begin{cases} \frac{d\eta}{dt} = \mu - \eta^2, & \mu \in \mathbb{R}, \\ \frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} \end{cases}$$

si $u < 0$, et

$$\begin{cases} \frac{d\eta}{dt} = \mu + \eta^2, & \mu \in \mathbb{R}, \\ \frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} \end{cases}$$

si $u > 0$.

Ces formes normales sont celles de la bifurcation col-noeud. □

Application au neurone AFD. En utilisant Scilab pour les valeurs de paramètres données en Annexe 6.3, on trouve :

- $u < 0$ (où u est défini à l'équation (6.32)) pour $(I_*, V_*) = (I_1, V_{1*})$ de sorte que la forme normale correspondante est donnée par

$$\frac{d\eta}{dt} = \mu - \eta^2 \quad (6.37)$$

Les équilibres de l'équation (6.37) sont donnés par $\eta = \pm\sqrt{\mu}$ de sorte que les équilibres existent si $\mu \geq 0$, c'est-à-dire si $I \geq I_1$, ce qui est en accord avec la Figure 6.10.

- $u > 0$ (où u est défini à l'équation (6.32)) pour $(I_*, V_*) = (I_2, V_{2*})$ tel que la forme normale correspondante est donnée par

$$\frac{d\eta}{dt} = \mu + \eta^2 \quad (6.38)$$

Les équilibres de l'équation (6.38) sont donnés par $\eta = \pm\sqrt{-\mu}$ de sorte que les équilibres existent si $\mu \leq 0$, c'est-à-dire si $I \leq I_2$, ce qui est encore en accord avec la Figure 6.10.

Nous illustrons à la Figure 6.12 la forme normale dans les deux cas déterminés ci-dessus.

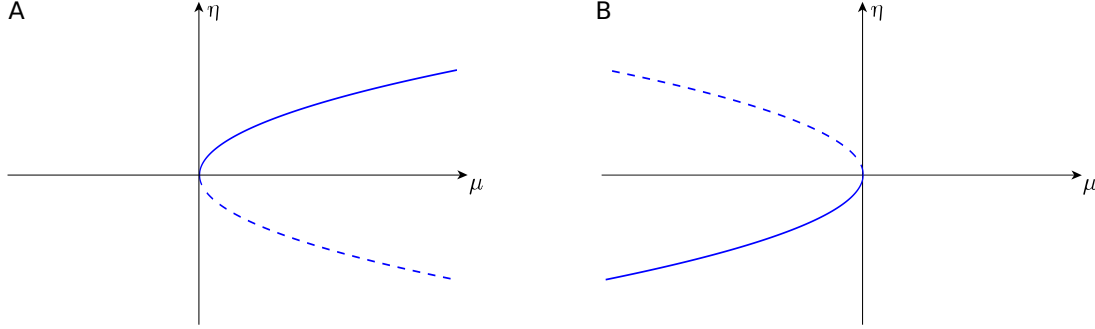


FIGURE 6.12 – Diagramme de bifurcation pour (A) $I_* = I_1$ et (B) $I_* = I_2$. Les lignes pointillées représentent les équilibres instables, tandis que les lignes pleines les équilibres stables.

6.3 Conclusion

Ce chapitre s'est consacré à la construction et à la présentation d'un modèle à base de conductance générique adapté à l'électrophysiologie des neurones de *C. elegans*. Ce modèle en génère une large classe, y compris les modèles relatifs à RIM, AIY et AFD. Une analyse mathématique de ce modèle a été réalisée selon deux perspectives : le cas "linéaire" et le cas bistable, qui sont les deux types de comportements *non-spikings* possibles. De cette étude ont découlés des résultats sur la dynamique des neurones "linéaires" RIM et AIY, et du neurone bistable AFD. En particulier, la stabilité globale asymptotique des modèles réduits de RIM et AIY a été montrée, suggérant l'inexistence de potentiels d'actions dans ces neurones pour toute valeur physiologique de I . De plus, une analyse des bifurcations col-noeuds dans le cas bistable a été entreprise, à travers la méthode des formes normales.

Le travail réalisé dans ce chapitre pourrait constituer une brique élémentaire pour l'étude mathématique de neurones *non-spikings* généraux. En effet, ce type de neurones n'est pas spécifique à *C. elegans*. On les trouve dans une large diversité de tissus nerveux, chez des organismes vertébrés et invertébrés. Quelques exemples sont les neurones de la rétine, de nombreux interneurons chez les crustacés et les insectes, les neurones moteurs du ver *Ascaris*, etc. Quelqu'en soit le type cellulaire, ces neurones se veulent soit "linéaires", soit bistables. Les résultats généraux présentés dans ce chapitre pourrait donc être appliqués et utilisés pour l'étude de nombreux autres neurones.

Annexe A : Valeurs des paramètres des trois modèles étudiés

Models	RIM	AIY	AFD
g_{Ca}	0.681	0.414	2.98
g_{Kir}	0.254	0.125	2.37
g_K	1.812	0.191	7.36
g_L	0.0008	0.179	0.0001
E_{Ca}	20.59	61.4	20
E_K	-38.58	-99.78	-79.74
E_L	-90	-53.45	-90
$V_{1/2}^{m_{Ca}}$	-2	-2.9	-2
$V_{1/2}^{h_{Ca}}$	-	-47.58	-
$V_{1/2}^{m_K}$	-9.63	-9.6	-2.83
$V_{1/2}^{h_K}$	-24.27	-	-46.56
$V_{1/2}^{h_{Kir}}$	-86.98	-89.98	-85.74
$k_{m_{Ca}}$	5.19	8.88	8.67
$k_{h_{Ca}}$	-	-28.29	-
k_{m_K}	4.84	6.67	9.99
k_{h_K}	-21.84	-	-30
$k_{h_{Kir}}$	-30	-6.99	-8.92
$\tau_{m_{Ca}}$	0.55	0.45	12.96
$\tau_{h_{Ca}}$	-	8.51	-
τ_{m_K}	0.05	0.004	0.037
τ_{h_K}	0.61	-	3.71
m_{Ca}^0	0.001	0.02	0.001
h_{Ca}^0	-	0.96	-
m_K^0	0.001	0.001	0.001
h_K^0	0.113	-	0.59
C	0.042	0.029	0.057

Construction et étude d'un modèle phénoménologique *non-spiking*

Sommaire

7.1	Motivation et structure du chapitre	148
7.2	Modélisation	149
7.2.1	Variabilité expérimentale et modélisation.	149
7.2.2	Structure de bifurcation des modèles à base de conductance <i>non-spikings</i>	151
7.2.3	Présentation du modèle simple.	152
7.2.4	Résultats de l'optimisation du modèle sur RIM, AIY et AFD	153
7.2.5	De l'efficacité computationnelle du modèle phénoménologique proposé	155
7.2.6	De ses implications en modélisation	157
7.3	Étude mathématique du modèle phénoménologique	158
7.3.1	Étude des points d'équilibre	159
7.3.2	Formes normales – bifurcation col-noeud.	162
7.4	Conclusion	164

Tout doit être fait aussi simple que possible, mais pas plus simple.

Attribuée à Albert Einstein.

A frequent mistake is to assume that a more detailed model is necessarily superior.

Peter Dayan et L. F. Abbott¹

Le simple est toujours faux. Ce qui ne l'est pas est inutilisable.

Paul Valéry, *Œuvres II* (1942).

1. in Theoretical Neuroscience. Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems

7.1 Motivation et structure du chapitre

Les modèles à base de conductance décrivent une réalité biophysique très précise du neurone. En particulier, la bicouche lipidique membranaire est représentée par une capacitance et les canaux ioniques par des résistances variables (voir Chapitre 2.1). Chacun de leurs paramètres et variables d'états ont une signification électrophysiologique bien établie, et leurs rôles dans la dynamique du neurone sont identifiés de façon univoque. Ainsi, pour l'étude des mécanismes cérébraux dépendant des détails microscopiques du neurone, les modèles à base de conductance sont incontournables. On peut, par exemple, citer leur utilisation pour mesurer l'effet de la variation de certaines conductances spécifiques sur les rythmes hippocampiques (Giovannini et al., 2017; Aussel et al., 2018), ou leur utilisation historique ayant permis d'illuminer les types de courants responsables de la génération de *spikes* dans les dendrites (Poirazi et Papoutsi, 2020). Néanmoins, les modèles à base de conductance présentent plusieurs défauts. D'une part, ils se veulent très coûteux en temps de simulation, n'offrant la possibilité d'étudier que des réseaux relativement petits (Izhikevich, 2004). De même, comme nous l'avons vu au Chapitre 3 et 5, leur temps de construction est conséquent. D'autre part, leur haute complexité rend difficile la réalisation d'une étude théorique rigoureuse de leur dynamique et nous contraint le plus généralement à des preuves numériques (Ermentrout et Terman, 2010). À cet égard, comme mentionné au chapitre précédent, il n'existe actuellement aucune preuve théorique de l'importante monotonie du courant d'équilibre du modèle de Hodgkin et Huxley (1952), sur laquelle repose entre autres l'unicité de ses points d'équilibre. Ainsi, pour l'étude de phénomènes cérébraux indépendant des détails et mécanismes microscopiques du neurone, dans lesquels donc seul le comportement macroscopique de ce dernier importe, des modèles simples aux paramètres sans dimensions (*i.e.* sans signification biologique particulière) sont nécessaires et privilégiés. En ce sens, une grande variété de modèles de neurones *spikings* ont été développés après la parution du modèle de Hodgkin et Huxley (1952), tels que les modèles de Fitzugh-Nagumo (FitzHugh, 1961), Hindmarsh-Rose (Rose et Hindmarsh, 1989), Izhikevich (Izhikevich, 2003), ainsi que de nombreux modèles intègre-et-tire (Smith et al., 2000; Latham et al., 2000; Izhikevich, 2001). O'Leary et al. (2015) les nomment par l'appellation de *modèles phénoménologiques*. À notre connaissance, il n'existe pas de tels modèles pour représenter la richesse des dynamiques des neurones *non-spikings* se présentant essentiellement sous deux formes. La première est de type "linéaire", à l'instar des neurones RIM et AIY, caractérisée par des dépolarisations et des hyperpolarisations lisses et continues depuis le potentiel de repos (Figure 7.1.A). La seconde est de type bistable, à l'instar du neurone AFD, caractérisée par une transition non-linéaire entre le potentiel de repos et un état de dépolarisation plus élevé (Figure 7.1.B).

Ainsi, le but de la Section 7.2 est de construire un modèle *phénoménologique* capable de représenter les deux formes de comportements *non-spikings* connus, "linéaire" et bistable. Nous présenterons l'ensemble des étapes du développement d'un tel modèle qui nous ont amené à proposer une forme singulière de celui-ci. Nous le testerons en estimant ses paramètres dans le but de reproduire les comportements des neurones RIM et AIY (de type "linéaire") et AFD (de type bistable). De plus, nous montrerons et discuterons son efficacité computationnelle, c'est-à-dire son coût en temps de simulation et de construction, comparé à d'autres modèles de neurones existants, et de ses implications directes en modélisation via deux perspectives : la modélisation de réseaux neuronaux de *C. elegans* et de la rétine. Dans un second temps, nous mènerons en Section 7.3 une étude théorique des modèles en déterminant leurs nombre de points d'équilibre ainsi que leur nature. Enfin, nous déterminerons les formes normales du modèle AFD pour lequel deux bifurcations col-noeuds surviennent.

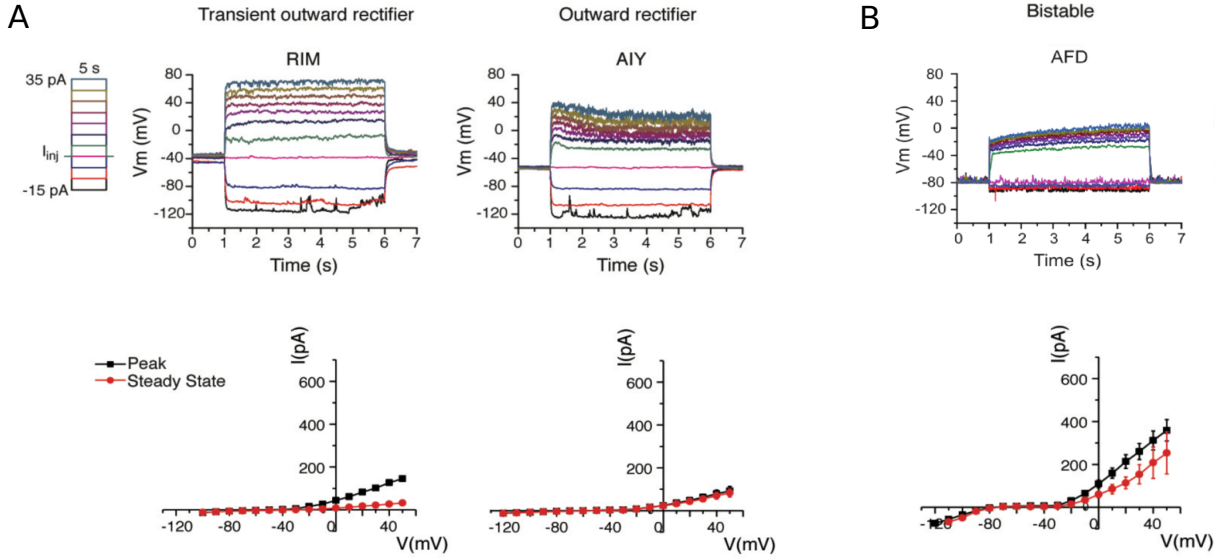


FIGURE 7.1 – Enregistrements *in vivo* de l’activité de trois neurones *non-spiking*s représentatifs de la diversité neuronale *non-spiking* actuelle du nématode *C. elegans*. **(Haut)** Evolution du potentiel membranaire durant 5 secondes pour une série de courants d’injections de -15pA à 35pA par pas de 5pA. **(Bas)** Courbes courant-voltage obtenues en moyennant plusieurs enregistrements voltage-clamp (RIM : $n = 3$; AIY : $n = 7$; AFD : $n = 3$). Le courant *peak* est la valeur maximum que prend le courant durant les 100 premiers millisecondes pour chaque voltage fixé. Le courant d’équilibre mesuré est la valeur du courant durant les 50 dernières millisecondes pour chaque pas de voltage. **(A)** Comportement de type “linéaire” avec un steady-state current strictement monotone. **(B)** Comportement bistable avec un steady-state current en $\mathcal{N}$. Cette figure a été reproduite de Liu et al. (2018) avec l’accord des auteurs.

7.2 Modélisation

7.2.1 Variabilité expérimentale et modélisation.

De nombreuses sources de bruits entraînent de la variabilité expérimentale : la répétition d’une même mesure donnera alors des résultats toujours sensiblement différents (Faisal et al., 2008; Destexhe et Rudolph-Lilith, 2012; Gerstner et al., 2014). On distingue plusieurs types de bruits. D’une part les bruits intrinsèques au neurone, comme le bruit thermique agissant sur la membrane cellulaire qui entraînera l’ouverture aléatoire des canaux ioniques présents dans celle-ci. D’autre part les bruits extrinsèques au neurone, comme par exemple le bruit synaptique caractérisé par le bombardement continu d’inputs irréguliers au neurone mesuré, qui influe donc sur la façon dont il réagit au stimulus de l’expérimentateur. Notons que le bruit synaptique est une source importante de bruit qui explique que les réponses neuronales enregistrées *in vivo* sont beaucoup plus variables que celles mesurées *in vitro* (pour plus de détail à cet égard, voir le Chapitre 7 “Variability of spike trains and neural codes” dans Gerstner et al. (2014)).

Compte tenu de la nature intrinsèquement variable des réponses neuronales, Druckmann et al. (2007) propose une approche novatrice dans laquelle cette variabilité expérimentale est pleinement intégrée dans la construction même des modèles à base de conductance. Cette approche consiste dans un premier temps à réaliser plusieurs enregistrements des potentiels d’actions (PAs) d’un neurone identifié, et de faire la moyenne d’un ensemble de leurs caractéristiques mesurées. Des exemples de caractéristiques de PA sont leur hauteur, leur largeur, le temps de latence entre le stimuli et le déclenchement du premier PA, le temps entre deux PAs successifs, ou encore leur valeur minimale après hyperpolarisation (Figure 7.2). Ainsi, après plusieurs enregistrements, nous aurons une moyenne de chacune de ses caractéristiques ainsi qu’un écart type associé à chaque

moyenne (qui traduit la variabilité expérimentale). Druckmann et al. (2007) propose alors une optimisation multi-objectif dans laquelle un objectif se veut être la moyenne d’une caractéristique du PA divisée par son écart type (sa variabilité expérimentale). Dans l’exemple exposé en Figure 7.2, il conviendra d’optimiser cinq objectifs différents. Dans cette approche, on cherche donc à reproduire un ensemble de caractéristiques intrinsèques des PAs du neurone sans jamais chercher à optimiser directement, point par point, aucune trace de voltage. De nombreux travaux récents importants ont adopté cette approche avec succès, aussi bien dans la modélisation du cortex somatosensoriel du rat (Markram et al., 2015), que dans la modélisation d’un grand ensemble de neurones du cortex visuel primaire chez la souris (Gouwens et al., 2018), ou encore un ensemble de neurones thalamocorticaux somatosensoriels du thalamus ventrobasal toujours chez cette dernière (Iavarone et al., 2019).

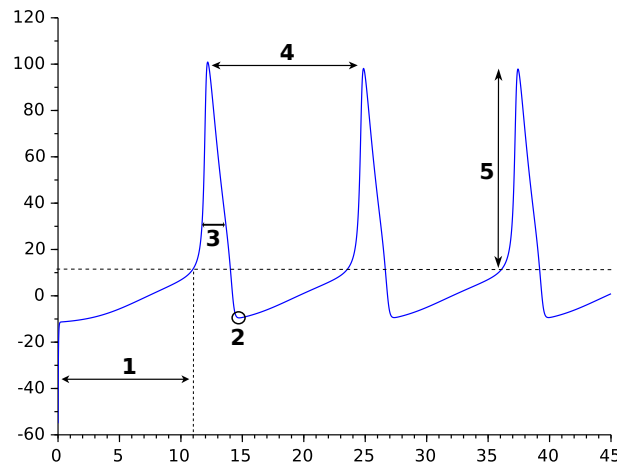


FIGURE 7.2 – Exemples de caractéristiques de potentiels d’actions générés *in silico* à partir du modèle d’Hodgkin et Huxley (1952). Les caractéristiques sont les suivantes : **1** : temps de latence entre le stimuli et le déclenchement du premier PA, **2** : valeur minimale après hyperpolarisation, **3** : largeur du PA, **4** : temps entre deux PAs successifs, **5** : hauteur du PA.

Cette approche peut sembler particulièrement adaptée à des fins de modélisation des neurones *non-spiking*, qui ont été montrés plus sensibles au bruit que les neurones *spiking*, entraînant une grande variabilité de leurs réponses expérimentales (Sarpeshkar, 1998). De plus, et non des moindres, il convient de noter que la petite taille des neurones de *C. elegans* et leur haute impédance les rendent particulièrement sensible au bruit thermique (Lockery et al., 2009), et que la très grande majorité de ses mesures neuronales actuelles ont été réalisées *in vivo* (connu pour entraîner d’avantage de variabilité, comme expliqué ci-dessus). Ainsi, si nous réfléchissons à adopter l’approche proposée par Druckmann et al. (2007), il convient dans un premier temps de déterminer un ensemble de caractéristiques essentielles des réponses neuronales de type *non-spiking* que nous chercherions à capturer. Ce que nous affirmons ici est que le courant d’équilibre expérimental les contient en lui-même. En effet, comme expliqué en détail au Chapitre 5, il détermine d’une part la structure des bifurcations d’un neurone *non-spiking* ainsi que les valeurs auxquelles elles surviennent, et d’autre part la valeur d’équilibre de la réponse du potentiel gradué à un stimuli particulier. Par souci d’indépendance des chapitres et de possibilité d’une lecture non linéaire de ce manuscrit, nous redémontrons ici ces derniers faits essentiels à partir desquels notre modèle phénoménologique est construit.

7.2.2 Structure de bifurcation des modèles à base de conductance *non-spikings*

Comme présenté en détail au Chapitre 2, la dynamique du potentiel membranaire V d'un modèle à base de conductance est décrit par une équation générale de la forme

$$C\dot{V} = - \sum_{ion} I_{ion} + I$$

où C est la capacitance membranaire, $\sum_{ion} I_{ion}$ est le courant total circulant à travers la membrane cellulaire, et I un courant d'injection artificiel que l'expérimentateur soumet au neurone. Les courants I_{ion} prennent la forme

$$I_{ion} = g_{ion} m_{ion}^a h_{ion}^b (V - E_{ion})$$

où m (*resp.* h) dénote la probabilité qu'une porte d'activation (*resp.* d'inactivation) soit dans l'état ouvert : a et b représentent respectivement le nombre de portes d'activations et d'inactivations ; g_{ion} est la conductance maximale associée au type ion et E_{ion} le potentiel d'inversion.

Points d'équilibres des modèles à base de conductance. Nous montrons que dans les modèles à base de conductance de type *non-spikings*, le courant d'équilibre détermine le nombre de points d'équilibre du système et leurs valeurs, ainsi que les bifurcations et les valeurs auxquelles elles surviennent.

Le courant d'équilibre se note traditionnellement I_∞ et prend la forme générale

$$I_\infty(V) = \sum_{ion} I_{ion\infty}(V) \quad (7.1)$$

où

$$I_{ion\infty}(V) = g_{ion} m_{ion\infty}^a h_{ion\infty}^b (V - E_{ion})$$

Les points d'équilibre V_* satisfont alors

$$I_\infty(V_*) = I \quad (7.2)$$

de sorte que les équilibres V_* correspondent géométriquement à l'intersection entre le courant d'équilibre I_∞ et une ligne horizontale $I = c$ où c est une constante (Figure 7.3). Il existe deux types de courbes expérimentales I_∞ , monotone croissante et en $\mathcal{N}$, chacune conférant au modèle des propriétés neurocomputationnelles fondamentalement différentes que nous décrivons maintenant.

- Un courant d'équilibre ayant une forme en $\mathcal{N}$ (Figure 7.3.A) entraîne nécessairement des bifurcations col-noeuds. En effet, quand $I = c_1$, on a trois points d'équilibre, notés $V_{1*}^{c_1}$, $V_{2*}^{c_1}$ et $V_{3*}^{c_1}$. Quand I augmente, on a collision des deux points fixes $V_{1*}^{c_1}$ et $V_{2*}^{c_1}$ respectivement stable et instable. La valeur $I = c_2$ à laquelle les équilibres collisionnent est appelée *valeur de bifurcation*. Pour cette valeur de I , on a deux équilibres. Pour $I > c_2$, par exemple $I = c_3$, le système admet un unique équilibre. En résumé, quand le paramètre I augmente, deux points fixes respectivement stable et instable collisionnent et s'annihilent. Une forme en $\mathcal{N}$ du courant d'équilibre pour les neurones *non-spikings* entraîne toujours un comportement bistable, tel que celui du neurone AFD (Figure 7.1.B).
- Les modèles à base de conductance ayant un courant d'équilibre strictement monotone admettent au contraire un unique point d'équilibre pour toute valeur de I (Figure 7.3.B), et exhibent nécessairement un comportement de type "linéaire" s'ils sont *non-spikings*. RIM et AIY exhibent un tel courant d'équilibre (Figure 7.1.A).

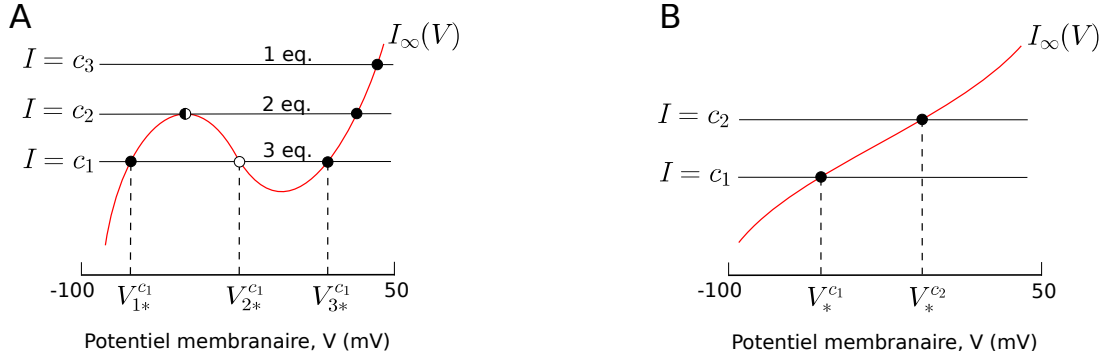


FIGURE 7.3 – Deux formes standards du courant d’équilibre $V \rightarrow I_\infty(V)$ (en rouge). Un point d’équilibre stable est représenté par le symbole $\bullet$, un point d’équilibre instable par $\circ$, et un équilibre col-noeud par $\cdot$. (A) Courant d’équilibre en $\mathcal{N}$. L’intersection entre le courant d’équilibre I_∞ et une droite horizontale $I = c$ (avec c constante) correspond géométriquement aux points d’équilibre du système. Par souci de clarté et de lisibilité, nous représentons seulement les points d’équilibre pour $I = c_1$, notés $V_{1*}^{c_1}$, $V_{2*}^{c_1}$ et $V_{3*}^{c_1}$. (B) Courant d’équilibre monotone. De la même manière, $V_*^{c_1}$ et $V_*^{c_2}$ correspondent aux équilibres pour des courants d’injections $I = c_1$ et $I = c_2$, respectivement.

Ainsi, le courant d’équilibre détermine d’une part la structure des bifurcations d’un neurone *non-spiking* ainsi que les valeurs auxquelles elles surviennent, et d’autre part la valeur d’équilibre de la réponse du potentiel gradué à un stimuli particulier. Le modèle proposé, que nous présentons maintenant, est construit à partir de ces faits.

7.2.3 Présentation du modèle simple.

Soit V le potentiel membranaire du neurone. Nous proposons le modèle unidimensionnel de la forme générale

$$\tau \dot{V} = -f(V) + I. \quad (7.3)$$

qui est similaire à celle des modèles à base de conductance définie en (7.2.2). Comme dans le cas de ces derniers, les points fixes V_* de (7.3) vérifient

$$f(V_*) = I.$$

La fonction f joue donc le même rôle crucial dans la dynamique du modèle (7.3) que le courant d’équilibre I_∞ joue dans la dynamique des modèles à base de conductances (7.2.2), en déterminant les caractéristiques neurocomputationnelles du modèle : une forme en $\mathcal{N}$ implique un modèle bistable avec existence de deux bifurcations col-noeuds (comme pour AFD), tandis qu’une forme monotone entraîne un comportement de type “linéaire” (comme pour RIM et AIY). Ainsi, l’expression analytique de la fonction f doit être assez complexe pour pouvoir reproduire et capturer les deux seules formes expérimentales existantes du courant d’équilibre (monotone et en $\mathcal{N}$), tout en étant le plus simple possible par souci d’efficacité computationnelle et de facilité d’analyse mathématique. Pour ce faire, nous proposons que f suive une forme cubique de la forme

$$f(V) = aV^3 + bV^2 + cV + d \quad (7.4)$$

où a , b , c et d sont des paramètres constants.

Ainsi, le modèle se compose d’une simple expression cubique de la fonction f pour jouer le même rôle que celui joué par le courant d’équilibre I_∞ , à l’expression complexe, dans les modèles à base de conductance. De plus, étudier mathématiquement la dynamique du modèle (7.3), en particulier ses équilibres, revient à résoudre un polynôme de degré 3 pour lequel des outils mathématiques existent pour en déterminer ses racines (voir Section 7.3).

Les paramètres a , b , c et d sont sans dimension et estimés pour reproduire la *moyenne* du courant d'équilibre (RIM : $n = 3$; AIY : $n = 7$; AFD : $n = 3$), de telle sorte que la variabilité expérimentale soit capturée comme voulu. Enfin, le paramètre τ décrit le temps (exprimé en ms , ds , ou s , suivant le type de données sur lesquelles on travaille) que prend V pour atteindre sa valeur d'équilibre V_* (Figure 7.4).

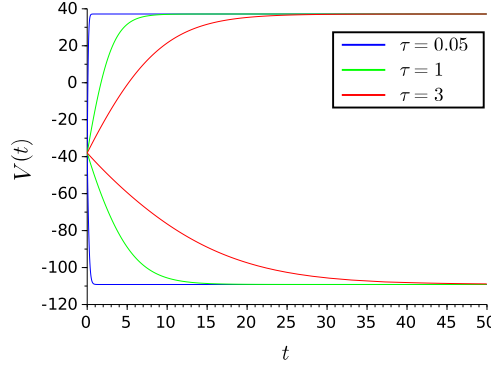


FIGURE 7.4 – Effet de la variation du paramètre τ sur la dynamique de $t \mapsto V(t)$. Les traces du bas (resp. haut) ont été générées pour un stimuli de $-15pA$ (resp. $25pA$). Plus τ est grand, plus le temps est long pour que V atteigne sa valeur d'équilibre V_* .

Estimation des paramètres du modèle simple. Comme dans les chapitres précédents, nous procédons à l'optimisation du courant d'équilibre expérimental en minimisant la racine de l'erreur quadratique moyenne normalisée sur le niveau de bruit, noté σ . Mathématiquement, nous cherchons donc à minimiser la fonction

$$f_{\infty}(\theta) = \frac{1}{|V_H|} \sum_{V_H} \frac{\sqrt{(I_{\infty}(V_H) - f_{\theta}(V_H))^2}}{\sigma_{V_H}} \quad (7.5)$$

où $\theta := [a \ b \ c \ d]$ est l'ensemble des paramètres à estimer de la fonction f_{θ} définie en (7.4), I_{∞} est la moyenne du courant d'équilibre (Figure 7.1), et V_H correspond à une série de voltage de $-100mV$ à $50mV$ par pas de $10mV$.

Le paramètre τ peut être calibré à la main ou à partir des voltages à partir de n'importe quel algorithme. Cependant, nous suggérons très fortement le calibrage à la main puisque simple et immédiat. Dans notre cas, en nous basant sur Naudin et al. (2020, 2021b), nous connaissons sa valeur *a priori* qui est toujours de l'ordre de $10^{-2}ds$ pour les neurones de *C. elegans*.

7.2.4 Résultats de l'optimisation du modèle sur RIM, AIY et AFD

Le résultat de l'estimation des paramètres a , b , c et d de la fonction (7.4), via l'algorithme à évolution différentielle, pour reproduire la moyenne du courant d'équilibre (Figure 7.1) est donné à la Table 7.1 pour chacun des neurones.

Nous discutons dans un premier temps les résultats relatifs au neurone bistable AFD puis, dans un second temps, des neurones de type "linéaire" que sont RIM et AIY.

Comportement de type bistable – AFD. La Figure 7.5 montre la dynamique de notre modèle phénoménologique doté des valeurs de paramètres relatives au neurone AFD (Table 7.1). Nous pouvons voir en Figure 7.5.A que la moyenne du courant d'équilibre est reproduite avec précision. De plus, la Figure 7.5.B montre que le modèle simple présente une structure de bifurcations caractéristique des neurones bistables *non-spikings* (Naudin et al., 2021b,a; Izhikevich, 2007), avec l'apparition de deux bifurcations col-noeuds. Ici on note que le saut du modèle vers l'état supérieur des voltages survient à $I \approx 3.1pA$, exactement comme dans le cas du modèle

Paramètres \ Neurones	a	b	c	d	τ ($10^{-1}s$)
RIM	0.000024	0.0036	0.31	7.22	0.042
AIY	0.000044	0.0093	0.773	20.38	0.04
AFD	0.00033	0.048	2.31	38.99	0.06

TABLE 7.1 – Valeurs des paramètres du modèle (7.3) pour chacun des neurones. Les paramètres a , b , c et d ont été estimés pour reproduire la moyenne du courant d'équilibre, déterminés via l'algorithme à évolution différentielle. Le paramètre τ est exprimé en ds ($10^{-1}s$) et calibré à la main à partir de Naudin et al. (2020, 2021b).

à base de conductance du neurone AFD publié dans Naudin et al. (2021b). Finalement, nous comparons en Figure 7.5.C un exemple de traces de voltages expérimentaux avec la dynamique de notre modèle qui, nous le rappelons, représente la variabilité expérimentale des réponses du neurone AFD. Ainsi, nous pouvons voir que le modèle parvient à décrire les caractéristiques essentielles du neurone AFD, rendant notre modèle phénoménologique adéquat pour sa description.

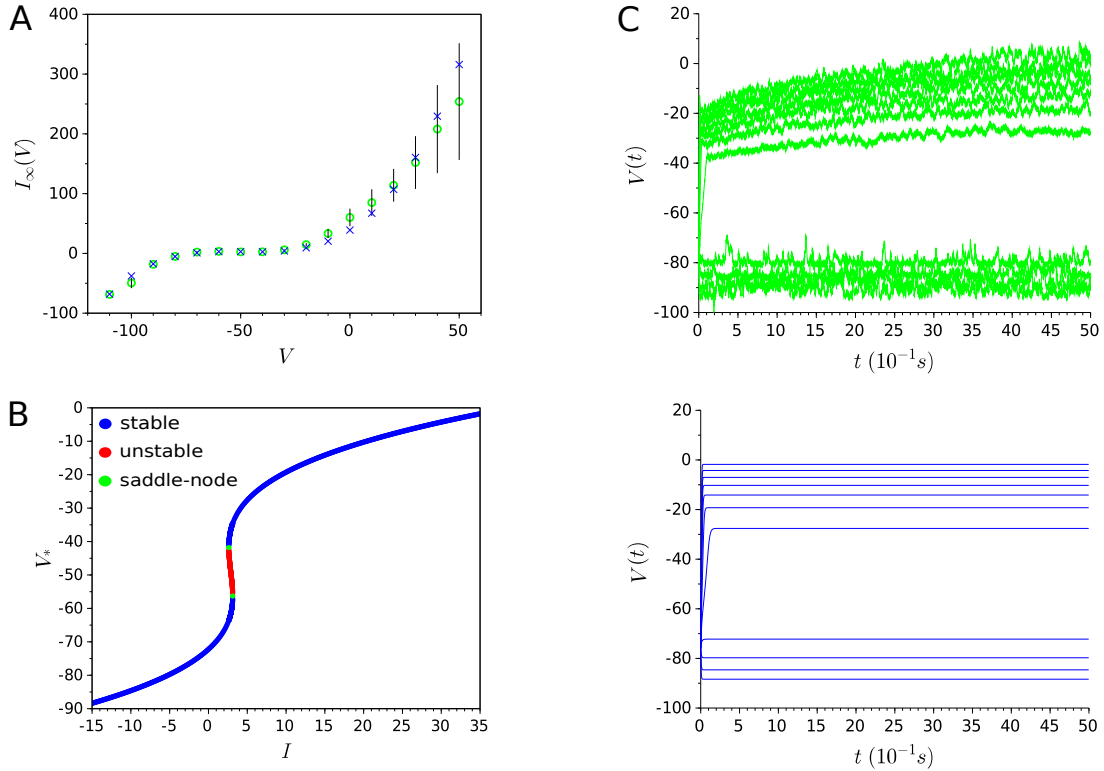


FIGURE 7.5 – Résultat de l'optimisation du modèle (7.3) pour le neurone bistable AFD : (A) Le courant d'équilibre expérimental, avec les barres d'erreurs associées, est représenté par des cercles verts, tandis que la fonction f doté des valeurs de paramètres montrées à la Table 7.1 est représentée par des cercles bleus. (B) Nombre et valeur des équilibres V_* du modèle simple selon la valeur du stimuli I . Deux bifurcations col-noeuds surviennent à $I \approx 2.625$ et $I \approx 3.124$. Une telle structure de bifurcation est caractéristique des neurones bistables *non-spikings* (Naudin et al., 2021b,a), rendant le modèle phénoménologique adéquat pour la description du neurone bistable AFD. (C) En vert est représenté un exemple de réponses expérimentales de AFD à une série de courant d'injections de -15pA à 35pA par pas de 5pA, tandis que la dynamique du modèle simple, représentant la variabilité expérimentale de ses réponses, pour ces mêmes stimuli est représentée en bleu.

Comportement de type “linéaire” – RIM et AIY. La dynamique du modèle phénoménologique doté des valeurs de paramètres relatives au neurone RIM et AIY (montrées à la Table 7.1) est exhibée à la Figure 7.6. Comme dans le cas du neurone AFD, la Figure 7.6.A met en évidence la grande précision du fittage des moyennes du courant d’équilibre. En particulier, la forme strictement monotone croissante est préservée et capturée par le modèle, entraînant une structure de bifurcation spécifique aux neurones de type “linéaire”. En particulier, le modèle simple admet un unique point d’équilibre V_* , qui est stable et pour lequel sa valeur augmente quand I augmente (Figure 7.6.B). Finalement, nous montrons en Figure 7.6.C un exemple de réponses expérimentales de RIM et AIY contre les réponses de leurs modèles respectifs pour les mêmes stimuli. En conclusion, le modèle parvient à décrire les caractéristiques essentielles des neurones de type “linéaire”, le rendant en particulier adapté à la description des neurones RIM et AIY.

7.2.5 De l’efficacité computationnelle du modèle phénoménologique proposé

Efficacité computationnelle en temps de simulation. On évalue, dans un premier temps, l’efficacité computationnelle de notre modèle phénoménologique en calculant le nombre de virgules flottantes (FLOP²) nécessaire pour simuler 1ms (FLOPMS) du modèle. Une virgule flottante est une opération d’addition, de soustraction, de multiplication, de division, ou de comparaison. Il convient ici de noter que les valeurs des FLOPMS sont seulement des approximations, dépendant du langage de programmation et de l’architecture de l’ordinateur utilisé. On procède comme dans Izhikevich (2004) où le nombre de FLOPMS d’un ensemble de modèles de neurones existants ont été déterminés, et ainsi permettre d’avoir un élément de comparaison précis. On considère donc que notre modèle est simulé à partir de la méthode d’Euler explicite, comme dans Izhikevich (2004). Pour un système dynamique de la forme $\dot{V} = F(V)$, la méthode d’Euler est donnée par

$$V(t+1) = V(t) + F(V(t)) \quad (7.6)$$

La formule (7.6) appliquée à notre modèle phénoménologique donne

$$V(t+1) = V(t) + \frac{1}{\tau}(-aV^3 - bV^2 - cV - d + I) \quad (7.7)$$

Ainsi, le modèle proposé coûte seulement 13 virgules flottantes pour en simuler 1ms, qui est du même ordre de grandeur que les modèles d’Izhikevich et intègre-et-tire montrés pour être les plus performants en terme d’efficacité computationnelle (Table 7.2). Nous réalisons aussi la comparaison avec les modèles à base de conductance relatifs à RIM, AIY et AFD développés dans les chapitres précédents et publiés dans Naudin et al. (2020, 2021b). Ces derniers ont un coût computationnel similaire à celui du modèle d’Hodgkin-Huxley qui nécessite environ 1200 FLOPMS (Table 7.2), montrant la large supériorité du modèle phénoménologique en terme d’efficacité computationnelle.

Modèles	IF	IFA	IFB	RIF	Izhikevich	FHN	HR	ML	HH	N
#FLOPMS	5	10	13	10	13	72	120	600	1200	13

TABLE 7.2 – Nombre de virgule flottante (addition, soustraction, multiplication, division, comparaison) requis pour simuler 1ms (#FLOPMS) des modèles de neurones les plus répandus. **IF** : intègre-et-tire ; **IFA** : intègre-et-tire avec adaptation ; **IFB** : intègre-et-tire ou burst ; **RIF** : résonne-et-tire ; **FHN** : Fitzugh-Nagumo ; **HR** : Hindmarsh-Rose ; **ML** : Morris-Leccar ; **HH** : Hodgkin-Huxley ; **N** : modèle phénoménologique (7.3). Voir Izhikevich (2004) pour l’expression de chacun des modèles. Modifié de Izhikevich (2004).

2. **FLO**ating **P**oint, en anglais.

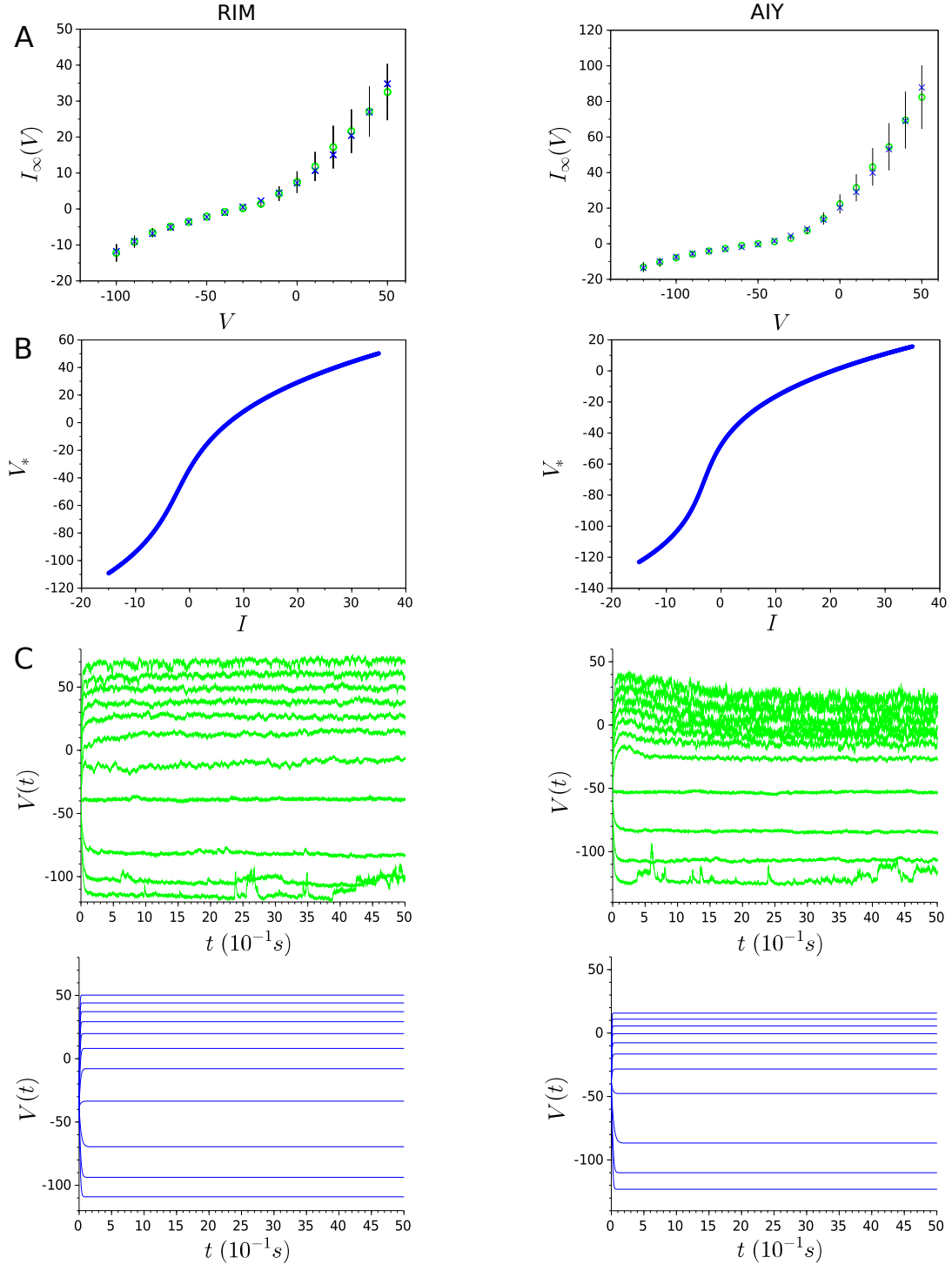


FIGURE 7.6 – Résultat de l’optimisation du modèle (7.3) pour les neurones RIM et AIY de type “linéaire” : **(A)** Le courant d’équilibre expérimental, avec les barres d’erreurs associées, est représenté par des cercles verts, tandis que la fonction f doté des valeurs de paramètres montrées à la Table 7.1 est représentée par des cercles bleus. **(B)** Nombre et valeur des points d’équilibre V_* du modèle simple selon la valeur du stimuli I . Le modèle possède un unique point d’équilibre V_* pour tout I , qui est stable et augmente quand I augmente. **(C)** En vert est représenté un exemple de réponses expérimentales de RIM et AIY à une série de courant d’injections de -15pA à 35pA par pas de 5pA, tandis que la dynamique des modèles simples pour ces mêmes stimuli, représentant la variabilité expérimentale de leurs réponses, est représentée en bleu.

Efficacité computationnelle en temps de construction. Nous avons vu que le courant d'équilibre détermine complètement la structure de bifurcation des neurones *non-spikings* et la valeur d'équilibre de leurs réponses à un stimuli particulier. Nous avons exploité ce fait comme une clé de notre modélisation en estimant tous les paramètres du modèle proposé à partir de celui-ci, sans ne jamais reproduire aucune trace de voltage. Notons que cette procédure ne peut être appliquée à la construction des modèles à base de conductance puisque tous leurs paramètres ne se retrouvent inclus dans l'expression du courant d'équilibre, et nécessite alors l'optimisation directe des traces de voltages. Ainsi, dans le processus d'estimation des paramètres du modèle simple, nous évaluons environ 16 points (le nombre de points du courant d'équilibre) à chaque itération de l'algorithme, tandis que 137500 points (11 traces de voltages $\times$ 12500 points par trace) sont évalués à chacune des itérations pour les modèles à base de conductance. Estimer tous les paramètres des MBCs pour chacun des neurones via le DE prend alors environ 48 heures (Naudin et al., 2020), tandis que seulement quelques secondes pour l'estimation des paramètres du modèle simple à partir du courant d'équilibre. De plus, le DE a une part stochastique (entre autres dans la génération de la population initiale) qui nécessite de lancer plusieurs fois l'algorithme pour trouver la meilleure solution possible, de telle sorte que construire des MBCs est très coûteux en temps.

Enfin, une étape cruciale dans la construction des MBCs est la détermination des types de courant, et leur nature, impliqués dans la dynamique du neurone. De telles informations électrophysiologiques sont souvent délicates à obtenir expérimentalement de part la difficulté technique que leurs réalisations comportent, ce qui est d'autant plus vrai pour les neurones de *C. elegans* en raison de leur petite taille et de la difficulté à disséquer un ver d'un millimètre de long (Goodman et al. (2012)). Une méthodologie *in silico* telle que présentée au Chapitre 3 et publiée dans Naudin et al. (2020) doit alors être entreprise, dans laquelle différents modèles présentant diverses combinaisons de courants sont testés, ce qui augmente d'autant plus le coût computationnel. Le modèle phénoménologique ne nécessite aucunement de telles informations et se soustrait donc à de telles approches, lourdement coûteuses en temps.

Le modèle phénoménologique n'est pas sujet au manque de capacité de généralisation comparé aux MBCs. Les MBCs possèdent un grand nombre de paramètres, généralement plusieurs dizaines. Fort de cette complexité, ces modèles peuvent typiquement souffrir d'un manque de capacité de généralisation (on parle aussi d'*overfitting*). Ce phénomène a bien été mis en évidence dans le Chapitre 5 (voir aussi plus généralement Druckmann et al. (2011) et Druckmann (2014)) : capturer le comportement du neurone pour un ensemble de stimuli ne nous assure pas que son comportement soit bien reproduit pour de nouveaux stimuli qui n'ont pas été utilisés dans la procédure d'estimation des paramètres. Nous avons montré (Chapitre 5 Section 5.4) que dans le cas des neurones *non-spikings*, une grande détérioration du courant d'équilibre pouvait survenir même si un ensemble de traces de voltage était parfaitement reproduites, expliquant le manque de capacité prédictive de nos MBCs. Pour y remédier, nous avons alors proposé une approche bi-objectif dans laquelle le courant d'équilibre était considéré comme un objectif supplémentaire à fitter, approche montrée fructueuse mais encore très coûteuse en temps (environ 10 jours de simulations). L'avantage du modèle phénoménologique est que sa construction se base essentiellement sur le courant d'équilibre de telle sorte que sa dynamique est fondamentalement contrainte et ne peut exhiber de comportements aberrants. En ce sens, le modèle que nous proposons ne peut souffrir d'un manque de capacité de généralisation.

7.2.6 De ses implications en modélisation

Dans cette section, nous mettons en évidence deux perspectives qu'offrent l'existence d'un modèle *non-spiking* simple : la modélisation de réseaux neuronaux de *C. elegans* et de la rétine. Concernant *C. elegans*, nous pouvons renvoyer à la Section 3.5 dans laquelle plusieurs implications offertes par l'existence de modèles adaptés à la dynamique neuronale de *C. elegans* sont

présentées. Le paragraphe suivant vise alors à décrire des implications sur la rétine.

Implications sur la modélisation de la rétine. En raison des origines communes de la rétine et du cerveau, il est supposé que l'activité électrique rétinienne est un reflet fidèle de l'activité électrique cérébrale, tel que des changements dans le fonctionnement de la rétine sont corrélés avec des changements structurels et fonctionnels du cerveau. Par exemple, de nombreux travaux mettent en évidence que l'état neuronal de la rétine fournit un moyen de détection et de prédiction des maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires ou les dépressions majeures (Almonte et al., 2020). D'où l'importance d'une possibilité de modéliser le réseau neuronal rétinien. Celui-ci se compose de six classes de neurones structurés en plusieurs couches : les cônes et les bâtonnets (cellules réceptrices), les cellules horizontales, bipolaires, amacrines et ganglionnaires (Wässle, 2004). Seules ces dernières et certaines cellules amacrines déclenchent des potentiels d'actions, tandis que les autres transmettent l'information nerveuse à travers des potentiels gradués, ce qui représente plusieurs centaines de millions de neurones *non-spikings* (le nombre de bâtonnets seuls sont estimés à environ 100 millions (Guyton et Hall, 2006)). De plus, chaque classe de neurones se distingue, entre autres, par une hétérogénéité de leurs réponses (Field et Chichilnisky, 2007). Cette hétérogénéité des réponses neuronales n'est pas sans importance. À cet égard, laissons parler Lengler et al. (2013) :

"Cette variabilité n'est pas un handicap pour les systèmes neuronaux. Elle joue au contraire un rôle crucial dans la fiabilité et la prévisibilité de leurs comportements. En particulier, une plus haute variabilité permet à un réseau neuronal récurrent de réagir plus sensiblement aux signaux externes, de les traiter plus rapidement et avec une efficacité énergétique plus grande. (Lengler et al., 2013)"

Nous pouvons aussi citer Shamir et Sompolinsky (2006) et Padmanabhan et Urban (2010) qui présentent respectivement des résultats *in silico* et expérimentaux allant dans ce sens. Ainsi, dans une optique de modélisation de populations neuronales, Marder et Taylor (2011) affirme l'importance de générer de multiples modèles pour rendre compte de la variabilité neuronale des individus de la population étudiée. La grande efficacité computationnelle du modèle phénoménologique que nous proposons, en terme de temps de construction et de simulation, offre la possibilité d'une génération rapide et conséquente de modèles *non-spikings*, et ainsi de modéliser et simuler des réseaux rétiens fondamentalement hétérogènes de très grande taille.

7.3 Étude mathématique du modèle phénoménologique

Soit le modèle

$$\tau \frac{dV}{dt} = F(V, I) \quad (7.8)$$

où

$$F(V, I) = -aV^3 - bV^2 - cV - d + I \quad (7.9)$$

présenté en Section 7.2.3. Nous rappelons que ce modèle a été spécialement développé pour décrire la dynamique des principaux comportements des neurones *non-spikings* : linéaires et bistables. Un tel modèle a été déterminé à partir de l'étude des bifurcations des modèles à base de conductance *non-spikings* décrites en Section 5.2. Dans cette partie, nous étudions mathématiquement la dynamique de ce modèle doté des paramètres déterminés dans la section précédente pour reproduire le comportement des neurones RIM, AIY et AFD.

Hypothèse de travail. Toute cellule biologique admet une tolérance limitée aux stimulations électriques, tel qu'au-delà d'une certaine intensité la cellule éclate. Notons que ce seuil de tolérance est d'autant plus petit chez les neurones du ver *C. elegans* du fait de leur petite taille. Ainsi,

7.3. Étude mathématique du modèle phénoménologique

le courant d'injection I que l'on peut soumettre aux neurones est nécessairement biologiquement borné. Dans ce manuscrit, nous considérerons

$$I \in \mathcal{I} := [m; M] \quad (7.10)$$

où $m = -15pA$ et $M = 35pA$ comme dans [Liu et al. \(2018\)](#).

7.3.1 Étude des points d'équilibre

Détermination du nombre de points d'équilibre. Posons

$$F(V, I) = -aV^3 - bV^2 - cV - d + I \quad (7.11)$$

tel que le modèle (7.8) s'écrive alors

$$\tau \frac{dV}{dt} = F(V, I).$$

La recherche des points d'équilibre du système (7.8) revient à résoudre l'équation $F(V, I) = 0$ pour un I donné, à savoir

$$aV^3 + bV^2 + cV + d - I = 0 \quad (7.12)$$

Cela revient donc à déterminer les racines d'un polynôme de degré 3. Pour ce faire, nous utilisons les formules de Cardan, qui s'appliquent pour un polynôme de degré 3 de la forme $X^3 + pX + q$ (sans terme de degré 2), avec $p, q \in \mathbb{R}$. Nous allons donc dans un premier temps, par changement de variables, nous ramener à cette dernière forme.

Tout d'abord, l'équation (7.12) se réécrit

$$V^3 + \alpha V^2 + \beta V + \gamma = 0$$

où $\alpha = b/a$, $\beta = c/a$ et $\gamma = (d - I)/a$.

On pose alors le changement de variables $V = X + \delta$ où $\delta = -\alpha/3$ pour trouver finalement

$$X^3 + (3\delta^2 + 2\alpha\delta + \beta)X + \delta^3 + \alpha\delta^2 + \beta\delta + \gamma = 0,$$

c'est-à-dire

$$X^3 + pX + q = 0 \quad (7.13)$$

où

$$p = 3\delta^2 + 2\alpha\delta + \beta = -\frac{b^2}{3a^2} + \frac{c}{a} \quad (7.14)$$

et

$$q = \delta^3 + \alpha\delta^2 + \beta\delta + \gamma = \frac{2b^3}{27a^3} - \frac{bc}{3a^2} + \frac{d - I}{a} \quad (7.15)$$

Le discriminant de l'équation (7.13) s'écrit

$$\Delta = 4p^3 + 27q^2$$

Si $\Delta > 0$ alors l'équation (7.13) n'admet qu'une seule racine et donc le système (7.8) n'admet qu'un unique point d'équilibre. Si maintenant $\Delta = 0$, alors le système (7.8) admet deux points d'équilibre et enfin, si $\Delta < 0$, le système (7.8) admet trois points d'équilibre.

Nous étudions la dynamique du système (7.8) en considérant le courant d'injection I comme le paramètre de bifurcation. Nous notons alors

$$\Delta(I) = 4p^3 + 27q^2(I)$$

La fonction $I \mapsto \Delta(I)$ étant une fonction polynômiale de degré 2 en I , avec signe positif devant le terme d'ordre 2, on obtient une parabole convexe. Pour déterminer le nombre de points d'équilibre du système (7.8) relatifs aux trois neurones, il convient de déterminer le signe de Δ et donc son minimum.

Calcul du minimum de la fonction $I \mapsto \Delta(I)$. Tout d'abord, réarrangeons la fonction Δ . Posons

$$\phi = \frac{2b^3}{27a^3} - \frac{bc}{3a^2}$$

tel que

$$q = \phi + \frac{d - I}{a}$$

Alors

$$\begin{aligned} \Delta(I) &= 27q^2(I) + 4p^3 \\ &= \frac{27}{a^2}I^2 - \left(\frac{54d}{a^2} + \frac{54\phi}{a}\right)I + 27\phi^2 + \frac{54d\phi}{a} + \frac{27d^2}{a^2} + 4p^3 \end{aligned}$$

Posons

$$A = \frac{27}{a^2}, \quad B = \frac{54d}{a^2} + \frac{54\phi}{a} \quad \text{et} \quad C = 27\phi^2 + \frac{54d\phi}{a} + \frac{27d^2}{a^2} + 4p^3$$

tel que

$$\Delta(I) = AI^2 - BI + C$$

On a donc

$$\Delta'(I) = 2AI - B = 0 \quad \Longleftrightarrow \quad I = \frac{B}{2A}$$

Le minimum de la fonction $I \mapsto \Delta(I)$ est donc atteint en $I_{\min} = B/2A$. Nous calculons donc $\Delta(I_{\min})$ pour chacun des neurones en remplaçant les paramètres a, b, c et d par leurs valeurs respectives montrées à la Table 7.1. Le résultat pour chacun d'eux est résumé à la Table 7.3.

Neuron	RIM	AIY	AFD
$\Delta(I_{\min})$	6.18e11	6.27e10	-1.57e07

TABLE 7.3 – Minimum de la fonction $I \mapsto \Delta(I)$ pour chacun des neurones.

On observe que le minimum de la fonction $I \mapsto \Delta(I)$ pour les neurones RIM et AIY est strictement positif, donnant ainsi la proposition suivante :

Proposition 7.3.1. *Le système (7.8) doté des valeurs de paramètres relatives à RIM et AIY (voir Table 7.1) admet un unique point d'équilibre V_* , donné par*

$$V_* = \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} + \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} \quad (7.16)$$

où p et q sont définis respectivement par (7.14) et (7.15).

Le minimum de la fonction $I \mapsto \Delta(I)$ pour AFD est négatif et passe donc de valeur positive à négative (Figure 7.7). Il existe donc deux valeurs I_1 et I_2 telles que $\Delta(I_1) = \Delta(I_2) = 0$ qui sont données par

$$\begin{cases} I_1 = \frac{B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \\ I_2 = \frac{B - \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \end{cases} \quad (7.17)$$

On obtient ainsi la proposition suivante :

Proposition 7.3.2. *Soient p et q définis respectivement par (7.14) et (7.15), et I_1 et I_2 définis en (7.17) pour lesquels $\Delta(I_1) = \Delta(I_2) = 0$. Alors le système (7.8) doté des valeurs de paramètres relatives à AFD (voir Table 7.1) admet un, deux ou trois points d'équilibre, suivant la valeur de I :*

7.3. Étude mathématique du modèle phénoménologique

— Pour tout $I \in]m; I_1[\cup]I_2; M[$, AFD admet un unique point d'équilibre $V_*(I)$ de la forme

$$V_* = \sqrt[3]{-\frac{q}{2} + \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} + \sqrt[3]{-\frac{q}{2} - \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}}} \quad (7.18)$$

— Pour $I = I_1$ et $I = I_2$, AFD admet deux points d'équilibre $V_{1*}(I)$ et $V_{2*}(I)$ donnés par

$$\begin{cases} V_{1*} = 2\sqrt[3]{-\frac{q}{2}} \\ V_{2*} = -\sqrt[3]{-\frac{q}{2}} \end{cases} \quad (7.19)$$

— Pour tout $I \in]I_1; I_2[$, AFD admet trois points d'équilibre $V_{1*}(I)$, $V_{2*}(I)$ et $V_{3*}(I)$ de la forme

$$\begin{cases} V_{1*} = \sqrt{-\frac{4p}{3}} \sin\left(\frac{\rho}{3}\right) \\ V_{2*} = \sqrt{-\frac{4p}{3}} \sin\left(\frac{2\pi + \rho}{3}\right) \\ V_{3*} = \sqrt{-\frac{4p}{3}} \sin\left(\frac{4\pi + \rho}{3}\right) \end{cases} \quad (7.20)$$

$$\text{où } \rho = \arcsin\left(\sqrt{-\frac{27q^2}{4p^3}}\right).$$

Stabilité des points d'équilibre. Soit I fixé tel que $F(V_*(I), I) = 0$ où F est défini en (7.11). La dérivée partielle de la fonction $(V, I) \mapsto F(V, I)$ en V est donnée par

$$\frac{\partial F(V, I)}{\partial V} = -3aV^2 - 2bV - c \quad (7.21)$$

Alors le point $V_*(I)$:

- est un point d'équilibre stable si $\frac{\partial F}{\partial V}(V_*(I), I) < 0$;
- est un point d'équilibre instable si $\frac{\partial F}{\partial V}(V_*(I), I) > 0$;
- est un point col-noeud si $\frac{\partial F}{\partial V}(V_*(I), I) = 0$.

Pour chacun des neurones, nous calculons à l'aide des formules de Cardan les points d'équilibre $V_*(I)$ pour chaque $I \in \mathcal{I}$ par pas de $0.01pA$, ainsi que la valeur de la fonction (7.21) évaluée en $V_*(I)$ pour en déterminer sa nature. Il peut être vu en Figure 7.8 que le signe de la fonction (7.21) est toujours négatif pour les neurones RIM et AIY, montrant que leur unique point d'équilibre est stable. Pour AFD, pour $I < I_1$ et $I > I_2$, l'unique point d'équilibre est stable. Pour $I = I_1$ et $I = I_2$ on a un point d'équilibre stable et un deuxième non-hyperbolique (le signe de la fonction (7.21) est nulle). Pour tout $I_1 < I < I_2$, on a deux points d'équilibre pour lesquels la signe de la fonction (7.21) est négatif, et un pour lequel le signe est positif. Ainsi, pour tout $I_1 < I < I_2$, on a deux points d'équilibre stables et un équilibre instable.

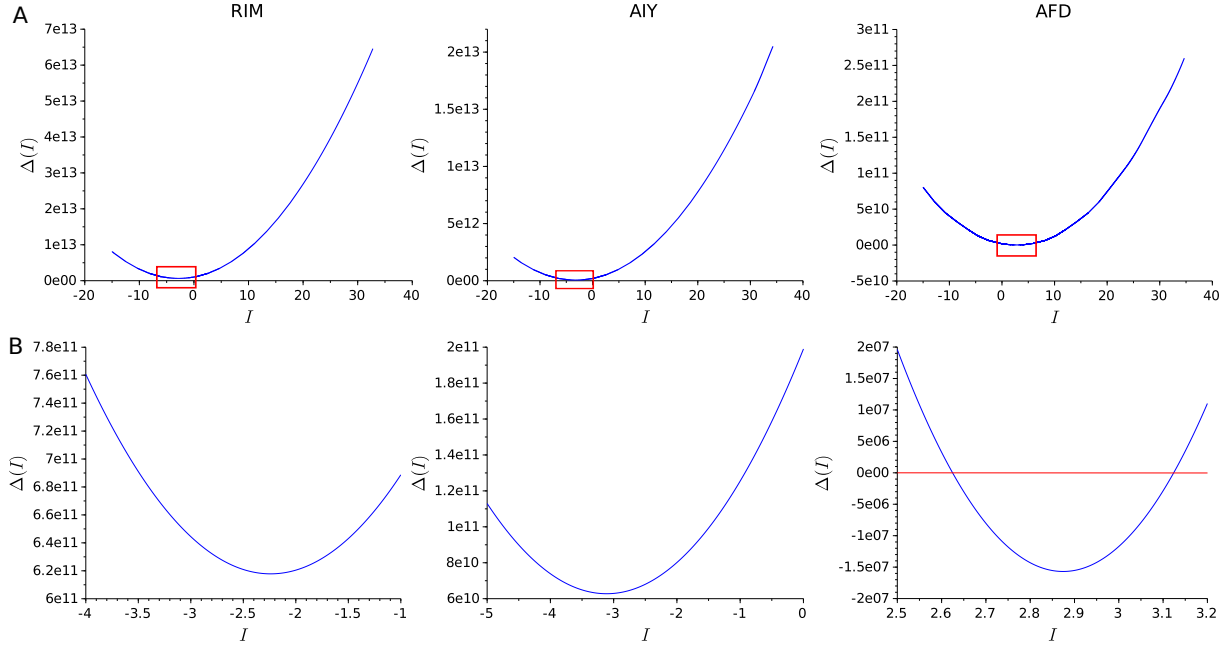


FIGURE 7.7 – Dynamique de la fonction $I \mapsto \Delta(I)$ pour chacun des neurones (on fixe les paramètres a, b, c et d tels que montrés à la Table 7.1). (A) Dynamique de $I \mapsto \Delta(I)$ pour tout $I \in \mathcal{I}$ où est $\mathcal{I}$ est défini en (7.10). (B) Zoom au niveau du minimum de chacune des fonctions (indiqué par un rectangle). Le signe du discriminant pour RIM et AIY est toujours positif, impliquant un unique point d'équilibre pour toute valeur de I pour ces neurones. Pour AFD, le signe du discriminant dépend de la valeur de I : pour tout $I < I_1$ et $I > I_2$, $\Delta(I) > 0$ (donc un unique point d'équilibre); pour tout $I_1 < I < I_2$, $\Delta(I) < 0$ (donc trois points d'équilibre); et pour $I = I_1$ et $I = I_2$, $\Delta(I) = 0$ (donc deux points d'équilibre).

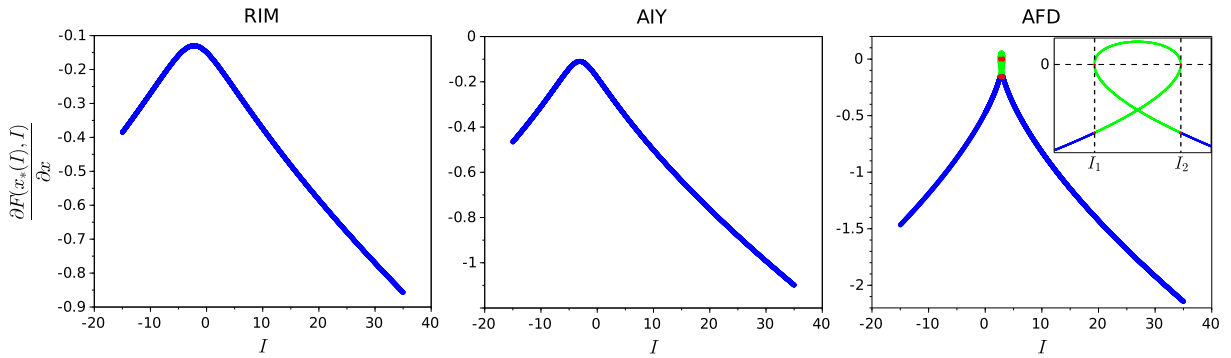


FIGURE 7.8 – Stabilité des points d'équilibre pour chacun des neurones. Pour les neurones RIM et AIY, le signe de la dérivée en V de la fonction $(V, I) \mapsto F(V, I)$ est toujours négatif pour tout $I \in \mathcal{I}$, de telle sorte que leur unique point d'équilibre est stable. Pour le neurone AFD, le signe est négatif pour tout $I < I_1$ (l'unique point d'équilibre est stable). Pour $I = I_1$ et $I = I_2$, on a deux points d'équilibre, pour l'un le signe est négatif, pour l'autre c'est nul. Enfin, pour $I \in]I_1, I_2[$, on a trois points d'équilibre, dont deux pour lesquels le signe de la dérivée est négatif, et un pour lequel c'est positif.

7.3.2 Formes normales – bifurcation col-noeud.

Proposition 7.3.3 (Existence bifurcation col-noeud). *Soit $(I_*, V_*(I_*))$ un point fixe non-hyperbolique du système (7.8) tel que*

$$3aV_* + b \neq 0.$$

7.3. Étude mathématique du modèle phénoménologique

Alors une bifurcation col-noeud survient pour $I = I_*$.

De plus, la forme normale du système (7.8) au voisinage de $(I_*, V_*(I_*))$ est donnée par

$$\begin{cases} \frac{d\eta}{dt} = \mu - \eta^2 & \text{si } 3aV_* + b > 0 \\ \frac{d\eta}{dt} = \mu + \eta^2 & \text{si } 3aV_* + b < 0 \end{cases} \quad (7.22)$$

où

$$\mu = |3aV_* + b|(I - I_*)$$

Démonstration. Par souci de simplification et de clarté des écritures, nous posons $\tau = 1$, le raisonnement étant en tout point similaire pour n'importe quelle valeur de τ .

- On ramène l'origine au point fixe non-hyperbolique $V = V_*$ et $I = I_*$, en posant $y = V - V_*$ et $p = I - I_*$. Le système (7.8) dans ces nouvelles coordonnées devient alors

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= -a(y + V_*)^3 - b(y + V_*)^2 - c(y + V_*) - d + p + I_* \\ &= -ay^3 - 3aV_*y^2 - 3aV_*^2y - aV_*^3 - by^2 - 2bV_*y - bV_*^2 - cy - cV_* - d + p + I_* \\ &:= g(y, p) \end{aligned} \quad (7.23)$$

L'équation (7.23) admet clairement $(0, 0)$ comme point fixe non-hyperbolique puisque

$$g(0, 0) = -aV_*^3 - bV_*^2 - cV_* - d + I_* = 0$$

et

$$\frac{\partial g}{\partial y}(0, 0) = -3aV_*^2 - 2bV_* - c = \frac{\partial F(V_*, I_*)}{\partial V} = 0$$

- Par souci de simplification, nous négligeons les termes d'ordre 3 en y et p , négligeables en 0 face aux termes d'ordre 2 et d'ordre 1 en y et p , respectivement. On obtient alors

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= -3aV_*y^2 - 3aV_*^2y - aV_*^3 - by^2 - 2bV_*y - bV_*^2 - cy - cV_* - d + p + I_* \\ &= (-3aV_* - b)y^2 + (-3aV_*^2 - 2bV_* - c)y - aV_*^3 - bV_*^2 - cV_* - d + I_* + p \end{aligned} \quad (7.24)$$

Comme

$$-3aV_*^2 - 2bV_* - c = \frac{\partial g}{\partial y}(0, 0) = 0$$

et

$$-aV_*^3 - bV_*^2 - cV_* - d + I_* = g(0, 0) = 0,$$

l'équation (7.24) devient

$$\frac{dy}{dt} = (-3aV_* - b)y^2 + p$$

Par hypothèse $-3aV_* - b \neq 0$, de sorte que

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = p - (3aV_* + b)y^2 & \text{si } 3aV_* + b > 0 \\ \frac{dy}{dt} = p + |3aV_* + b|y^2 & \text{si } 3aV_* + b < 0 \end{cases} \quad (7.25)$$

— Enfin, nous changeons l'échelle des équations (7.25) en posant

$$\eta = |3aV_{i*} + b|y$$

de sorte que

$$\begin{cases} \frac{d\eta}{dt} = \mu - \eta^2 & \text{si } 3aV_* + b > 0 \\ \frac{d\eta}{dt} = \mu + \eta^2 & \text{si } 3aV_* + b < 0 \end{cases}$$

où

$$\mu = |3aV_{i*} + b|p$$

□

Application au neurone AFD. La section précédente nous a permis de mettre en évidence deux points fixes non-hyperboliques $(V_{1*}(I_1), I_1)$ et $(V_{2*}(I_2), I_2)$ dans le cas du neurone AFD, en effet :

$$\frac{\partial F(V_{1*}(I_1), I_1)}{\partial V} = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial F(V_{2*}(I_2), I_2)}{\partial V} = 0.$$

Pour le point fixe (V_{1*}, I_1) , la forme normale correspondante d'après la Proposition 7.3.3 est donnée par

$$\frac{d\eta}{dt} = \mu - \eta^2 \tag{7.26}$$

tandis que pour (V_{2*}, I_2) , la forme normale correspondante est donnée par

$$\frac{d\eta}{dt} = \mu + \eta^2 \tag{7.27}$$

En réalisant l'analyse des équations (7.26) et (7.27) comme fait à la Section 4.7, on en déduit les deux diagrammes de bifurcations de la Figure 7.9.

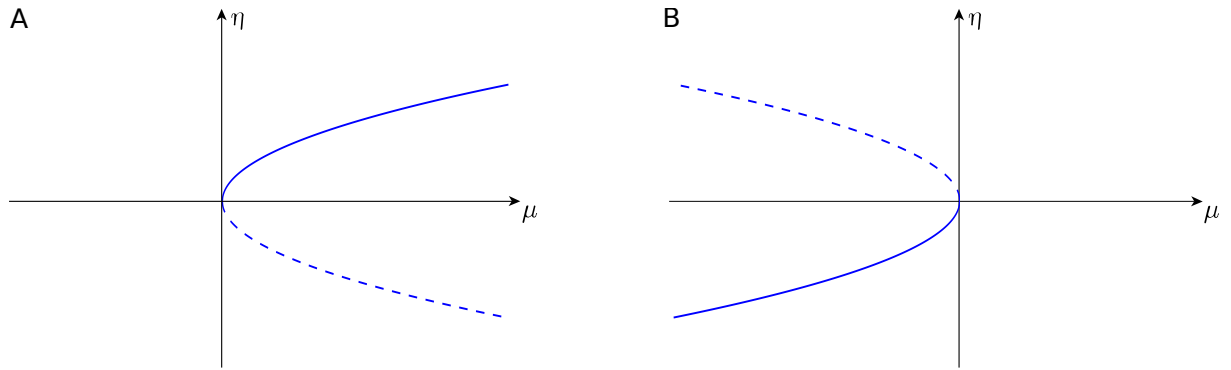


FIGURE 7.9 – Diagramme de bifurcation col-noeud **(A)** au voisinage de (V_{1*}, I_1) , et **(B)** au voisinage de (V_{2*}, I_2) . Les lignes pointillées représentent les équilibres instables, tandis que les lignes pleines les équilibres stables.

7.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons construit et proposé un modèle simple unidimensionnel capable de représenter les deux formes de comportements *non-spikings* connus ("linéaire" et bistable). Celui-ci a été testé sur deux neurones de type "linéaire" de *C. elegans* (RIM et AIY), et un bistable (AFD). Nous avons alors montré que ce modèle simple : (i) parvenait à décrire les

caractéristiques essentielles de la dynamique des trois neurones, et (ii) admettait une efficacité computationnelle similaire aux modèles intègre-et-tire et d'Izhikevich, connus pour être les plus performants de ce point de vue. De plus, une analyse mathématique de sa dynamique a été réalisée : des expressions analytiques de ses équilibres ont été déterminées à partir des formules de Cardan-Tartaglia, et l'analyse des bifurcations col-noeuds dans le cas bistable a été accompli à l'aide des formes normales topologiques.

Vers l'étude de réseaux neuronaux de *C. elegans*

Sommaire

8.1	Topologie du système nerveux de <i>C. elegans</i>	168
8.1.1	Mesures de centralité	168
8.1.2	Modularité et communautés	169
8.1.3	<i>Rich club</i>	170
8.1.3.1	Mesure du coefficient du <i>rich club</i>	171
8.1.3.2	<i>Rich club</i> du système nerveux de <i>C. elegans</i>	171
8.1.3.3	Motifs	171
8.1.4	Réseau "petit monde"	172
8.1.5	Organisation en sablier	173
8.2	Principes généraux de la neurotransmission	174
8.3	Neurotransmission chez <i>C. elegans</i>	175
8.4	Modélisation des connexions synaptiques de <i>C. elegans</i>	177
8.5	Réseau neuronal d'un comportement de chimiotaxie	178
8.6	Conclusion	181

La pensée créatrice ne commence jamais avec l'intellect, elle commence avec le silence.
Jean Klein, *Transmettre la lumière*.

L'ensemble des chapitres précédents se sont employés au développement de méthodes permettant la construction de modèles reproduisant le comportement individuel de neurones de *C. elegans*. Ce chapitre s'intéresse à leur mise en réseau, unissant ainsi les diverses échelles de modélisation (de la cellule au système). Nous présentons un ensemble de propriétés du système nerveux de *C. elegans* qui constituent les bases à partir desquelles sa modélisation et son étude mathématique seront rendues possibles. En ce sens, nous nous intéressons à un réseau de quatre neurones jouant un rôle primordial dans le comportement de chimiotaxie du ver (Gordus et al., 2015).

8.1 Topologie du système nerveux de *C. elegans*

Cette section vise à définir un ensemble de notions de la théorie des graphes sur lesquelles reposent les résultats relatifs au système nerveux de *C. elegans* présents dans la littérature. Les définitions générales de cette partie se basent essentiellement sur l'ouvrage de Newman (2010) qui constitue une introduction à la théorie des graphes. Tout d'abord, définissons rigoureusement ce qu'est un graphe.

Définition 8.1.1 (Graphe). *Un graphe G est un couple (V, E) défini par*

- *un ensemble de points V appelés sommets (vertices en anglais) qui représentent les entités/éléments de notre réseau.*
- *un ensemble de liaisons E appelées arêtes (edges en anglais) qui relient deux sommets du graphe.*

Dans un graphe représentant un système nerveux, les sommets représentent les neurones et les arêtes les connexions synaptiques. La transmission synaptique *via* un messenger chimique ne se réalisant que dans un sens, d'un neurone vers un autre, les synapses chimiques sont décrites par des connexions unidirectionnelles, tandis que les synapses électriques le sont usuellement par des connexions bidirectionnelles. Ainsi, il importe de prendre en compte le sens des connexions s'établissant au sein d'un graphe représentant un système nerveux : on parle de graphe *orienté*.

Une notion importante et omniprésente dans l'étude des graphes et dont nous parlerons fréquemment dans la suite est celle de *degré* d'un sommet. Celle-ci va différer en fonction du cadre dans lequel on se place, graphe orienté ou non. Dans un graphe non orienté, le degré d'un sommet est défini comme le nombre d'arêtes qui lui est connectées. Dans un graphe orienté, deux types de degré pour un sommet s existent : le degré *entrant* et le degré *sortant* qui sont, respectivement, le nombre d'arêtes dirigées vers s et le nombre d'arêtes sortantes de s .

8.1.1 Mesures de centralité

Le concept de *centralité* a été introduit pour tenter de répondre à la question suivante : quels sont les sommets les plus importants et les plus significatifs dans un réseau ? De cette question découlent plusieurs réponses possibles en fonction de la définition que l'on donne à la notion d'*importance*. Nous renvoyons au Chapitre 7 de Newman (2010) pour une présentation exhaustive de l'ensemble des mesures de centralité existantes. Nous ne présentons et parlons ici que de deux mesures de centralité : centralité de *degré* et centralité d'*intermédierité*. La notion de centralité de degré est peut-être la plus simple et la plus directe. Elle fait référence au degré du sommet considéré, c'est-à-dire au nombre d'arêtes qui lui est connectées. La notion de centralité d'intermédierité est différente et est défini comme suit :

Définition 8.1.2 (Centralité d'intermédierité). *La centralité d'intermédierité d'un noeud est égale au nombre de fois qu'il se trouve sur le plus court chemin entre toute paire de sommets du graphe.*

Autrement dit, un noeud avec une forte centralité d'intermédierité est un point de passage important permettant de relier rapidement deux sommets quelconques du réseau. Il convient de noter qu'un noeud avec une forte centralité d'intermédierité n'a pas nécessairement une centralité de degré importante : un sommet avec un faible degré faisant le lien entre deux groupes de sommets aura une centralité d'intermédierité élevée, comme on peut le voir en Figure 8.1.

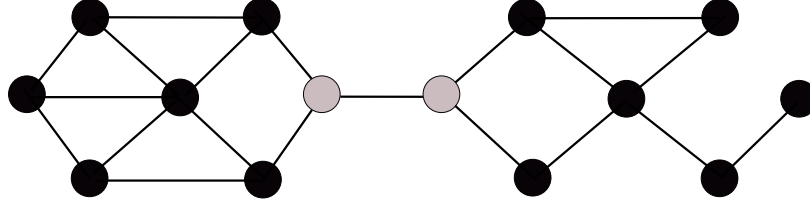


FIGURE 8.1 – Exemple de graphe avec deux noeuds (en gris clair) de centralité d'intermédierité élevée mais de centralité de degré petite.

Un neurone avec une forte centralité d'intermédierité signifie que beaucoup de messages nerveux du réseau transitent à travers lui, le rendant considérablement influent dans le fonctionnement global du système. Par exemple, s'il venait à être supprimé, beaucoup de communications entre neurones seraient perturbées, entraînant un dysfonctionnement général du réseau nerveux. Dans le cas de *C. elegans*, il a été montré par [Pan et al. \(2010\)](#) que le degré d'un noeud et sa centralité d'intermédierité sont fortement corrélés, *i.e.* que les noeuds hautement connectés sont aussi les plus centraux (Figure 8.2).

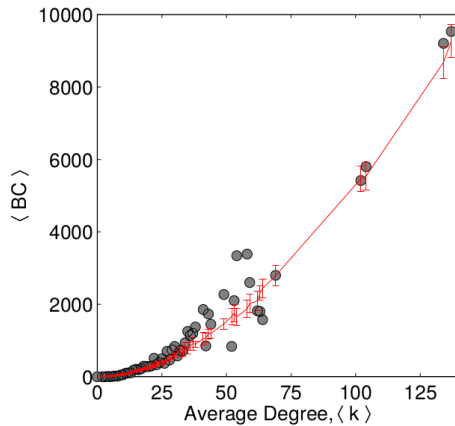


FIGURE 8.2 – Relation entre le degré d'un noeud et sa centralité d'intermédierité chez *C. elegans*. Les noeuds ayant un degré plus grand sont ceux dont la centralité d'intermédierité est la plus grande. Tirée de [Pan et al. \(2010\)](#).

8.1.2 Modularité et communautés

Plusieurs raisons existent pour lesquelles nous désirons obtenir une division du graphe en groupe de noeuds. Deux notions différentes permettent sa réalisation : le *partitionnement de graphe* et la *détection de communautés*. La différence fondamentale entre les deux est que pour le partitionnement de graphe, la taille et le nombre de groupes de noeuds qui vont diviser le réseau sont fixés par l'utilisateur, tandis qu'ils ne le sont pas pour la détection de communauté pour laquelle le réseau lui-même le déterminera. De plus, elles diffèrent dans le but qu'elles poursuivent. Le partitionnement de graphe est généralement réalisé pour diviser le réseau en morceaux de petites tailles dans le but de les traiter numériquement *en parallèle* : le nombre de groupes divisant le réseau sera ainsi fixé et déterminé par le nombre de processeurs à disposition pour effectuer les calculs. La détection de communauté, pour sa part, est utilisée pour mettre en évidence une structure du réseau considéré en trouvant une division naturelle de ce dernier en groupes de noeuds tels qu'il y ait une forte densité de connexions à l'intérieur de chaque groupe, et peu de connexions entre chacun des groupes ([Girvan et Newman, 2002](#)). Nous appelons indistinctement

ces groupes de noeuds des *communautés*, des *modules* ou des *clusters*. Une mesure de choix pour détecter les communautés au sein d'un réseau est la mesure de *modularité* introduite par Newman (2004), qui peut prendre des valeurs négatives et positives, et où ces dernières indiquent l'existence de communauté. Ainsi, en pratique, on cherchera à maximiser autant que possible la valeur de modularité. Il convient néanmoins bien de noter que le partitionnement peut ne pas être unique et dépendre de l'algorithme considéré. En utilisant la maximisation de la valeur de modularité, Pan et al. (2010) mettent en évidence une structure modulaire du système nerveux de *C. elegans*, composée de six communautés différentes. Ces dernières se composent de neurones de types fonctionnels différents (voir Section 2.2), bien que le quatrième module soit majoritairement composé de neurones moteurs (voir Figure 8.3). Autrement dit, la structure modulaire ne résulte pas d'une simple division du système nerveux en groupes responsables, d'une part, de recevoir les informations sensorielles et, d'autre part, de commander une réponse motrice. De plus, Pan et al. (2010) questionnent le lien entre les modules et leurs localisations spatiales au sein du système du nerveux, et montrent finalement son absence. Autrement dit, aucun module n'est spatialement localisé dans une région spécifique du corps du nématode. Ils questionnent, en outre, la corrélation entre les modules et différents circuits fonctionnels de *C. elegans* (la mécanosensation, la ponte d'oeuf, la thermotaxie, la chimiosensation, l'alimentation, l'exploration et le retrait), et apportent une réponse positive. Cette observation selon laquelle les membres d'une même communauté travaillent essentiellement à la réalisation d'une même fonction a été révélée de nombreuses fois, comme c'est le cas pour les aires corticales chez le macaque et le chat (Hilgetag et al., 2000).

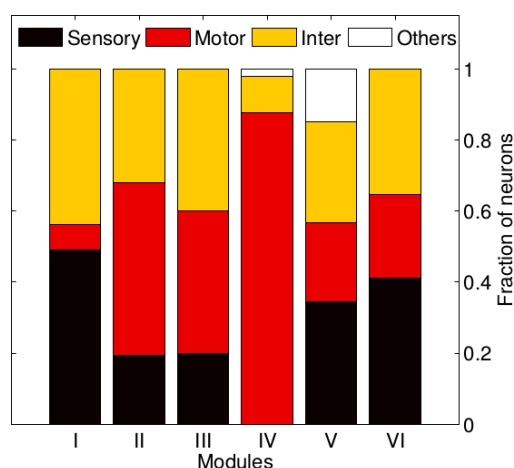


FIGURE 8.3 – Fraction du type fonctionnel de neurone dans chacun des modules composant le réseau neuronal du nématode *C. elegans*. Tiré de Pan et al. (2010).

8.1.3 Rich club

Le phénomène de *rich club* dans un réseau est la tendance des noeuds avec une haute centralité de degré à être fortement connectés entre eux. Par exemple, un fort *rich club* dans un contexte social dénote l'existence d'une oligarchie d'individus hautement connectés et communiquant mutuellement entre eux. Il convient de noter que le phénomène de *rich club* n'est pas nécessairement associé à un réseau *assortatif* (défini comme un réseau dans lequel les sommets ayant un degré élevé se connectent *préférentiellement* entre eux). Pour plus de détails sur les notions d'assortativité et de disassortativité, nous renvoyons à Newman (2002). En particulier, les neurones composant le *rich club* sont des *hubs*, avec une forte centralité d'intermédierité, et qui admettent de nombreuses connexions intermodulaires avec des noeuds de différents modules.

Comme le note Newman (2010) et Towilson et al. (2013), des résultats théoriques et empiriques indiquent que les *hubs* (et donc, par extension, le *rich club*) peuvent avoir un rôle disproportionné, central et déterminant dans le fonctionnement du réseau. De plus, comme le montre Colizza et al. (2006), beaucoup de systèmes complexes peuvent être partitionnés en un petit *rich club* et un

reste grand et pauvrement connecté.

8.1.3.1 Mesure du coefficient du *rich club*

Nous présentons le calcul du coefficient du *rich club*, noté Φ , initialement introduit par Zhou et Mondragón (2004). Considérons un graphe $G = (V, E)$ et $k \in \mathbb{N}$. Calculons le degré de chacun de ses noeuds et supprimons tout ceux ayant un degré inférieur ou égal à k . On note $N_{>k}$ le nombre de noeuds avec un degré $> k$ et $M_{>k}$ le nombre d'arêtes entre eux. Le coefficient du *rich club* pour le sous-graphe restant, noté $\Phi(k)$, est alors le ratio entre le nombre de connexions existantes entre les $N_{>k}$ noeuds de degré supérieur à k et le nombre de connexions qu'il y aurait dans un graphe *complet* de $N_{>k}$ éléments¹ :

$$\Phi(k) = \frac{2M_{>k}}{N_{>k}(N_{>k} - 1)}$$

Cette mesure a par exemple été utilisée par Zhou et Mondragón (2004), Colizza et al. (2006) et Towlson et al. (2013) pour déterminer les *rich clubs* de réseaux de natures différentes.

8.1.3.2 *Rich club* du système nerveux de *C. elegans*

Towlson et al. (2013) mettent en évidence un petit nombre de neurones (onze) formant le *rich club* du connectome de *C. elegans* (Figure 8.1). En particulier, ces onze neurones présentent les caractéristiques suivantes :

- Huit neurones (AVAR/L, AVBR/L, AVDR/L et AVER/L) sont localisés dans le ganglion latéral de la tête, deux (PVCR/L) dans le ganglion lombaire de la queue et un (DVA) dans le ganglion dorso-rectal. Nous renvoyons à la Figure 2.8 pour une représentation des différents ganglions ;
- Une haute efficacité de connectivité entre les neurones du *rich club* existe, comparé aux neurones périphériques restants. Autrement dit, il existe de très courts chemins reliant deux noeuds quelconques du *rich club*, comparé aux noeuds périphériques qui nécessitent des chemins plus longs pour se connecter ;
- ils montrent une grande centralité d'intermédierité, indiquant que ces neurones sont souvent sur les plus courts chemins entre toute paire de neurones du système. En particulier, neuf des onze neurones du *rich club* (AVAR/L, AVBR/L, AVER/L, DVA et PVCR/L) sont classés dans le top 10 de tous les neurones en terme de centralité d'intermédierité ;
- ils présentent un fort coefficient de participation (une mesure de la connectivité intermodulaire d'un noeud), indiquant qu'il font souvent le lien entre des neurones de différents modules du système.
- ils font presque exclusivement, à l'exception d'un seul (DVA), partie du circuit locomoteur et joue un rôle central fonctionnel et adaptatif dans le mouvement coordonné du ver (mouvement avant et arrière). En particulier, ce sont des interneurones commandes (*command interneurons* en anglais), définis comme étant les seuls déterminants de la réalisation ou non d'une action.

8.1.3.3 Motifs

Considérant la structure du système nerveux du nématode décomposée en un *rich club* et sa périphérie, trois types de connexions existent entre n'importe quelle paire de noeuds du réseau : les connexions de *club*, que nous noterons C , qui connectent deux noeuds du *rich club* ; les connexions *locales*, que nous noterons L , qui connectent deux noeuds extérieurs au *rich club* ;

1. Tout graphe complet de n noeuds présente $\frac{n(n-1)}{2}$ arêtes.

Neurone	Degré	Fonction
AVAR	94	Interneurone de la tête ; rôle dans les décisions locomotrices
AVAL	93	Interneurone de la tête ; rôle dans les décisions locomotrices
AVBL	76	Interneurone de la tête ; rôle dans les décisions locomotrices
AVBR	75	Interneurone de la tête ; rôle dans les décisions locomotrices
AVER	57	Interneurone de la tête ; rôle dans les décisions locomotrices
AVDR	56	Interneurone de la tête ; rôle dans les décisions locomotrices
AVEL	56	Interneurone de la queue ; rôle dans les décisions locomotrices
PVCL	55	Interneurone de la queue ; rôle dans les décisions locomotrices
PVCR	53	Interneurone de la queue ; rôle dans les décisions locomotrices
DVA	51	Interneurone de la queue ; rôle dans les décisions locomotrices
AVDL	45	Interneurone de la tête ; rôle dans les décisions locomotrices

TABLE 8.1 – Description des onze neurones composant le *rich club*. Adapté de Towlson et al. (2013).

les connexions *feeder*, que nous noterons F , qui connectent un noeud du *rich club* et un noeud extérieur à celui-ci. À partir de cela, Towlson et al. (2013) considèrent toutes les paires de noeuds du réseau et en déterminent leurs motifs en relation avec le *rich club*, les motifs étant les plus courts chemins composés d'une série d'arêtes entre une paire de noeuds. Par exemple, le motif $L - L - F - C - C - C - F - L - L$ décrit un chemin constitué de deux arêtes *locales* suivies d'une arête *feeder* et de trois arêtes *de club*, puis de nouveau d'une arête *feeder* et de deux arêtes *locales* (voir Figure 8.4). Des classes de motifs sont ainsi mises en évidence au sein du réseau, en considérant la condensation de toute répétition du même type d'arête. Par exemple, le motif $L - L - F - C - C - C - F - L - L$ appartient à la classe $L - F - C - F - L$.

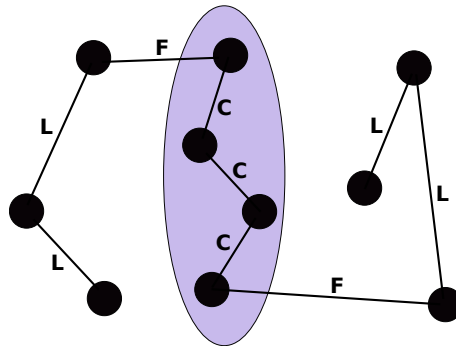


FIGURE 8.4 – Exemple de motif où un noeud est un neurone, et une arête est une connexion synaptique. La partie centrale représente le *rich club*. Le motif de ce chemin est $L - L - F - C - C - C - F - L - L$ qui fait partie de la classe $L - F - C - F - L$.

Motifs apparaissant le plus dans le connectome de *C. elegans*. La classe de motif apparaissant significativement le plus est de type $L - F - C - F - L$, suivie des classes $C - F - L$, $F - C - F - L$, $L - F - C$, $L - F - L$ et $L - F - C - F$. À noter que quatre de ces cinq derniers motifs sont des sous ensembles du motif le plus significatif $L - F - C - F - L$.

8.1.4 Réseau "petit monde"

Le système nerveux de *C. elegans* présente une structure *petit monde* (Watts et Strogatz, 1998) définie de la façon suivante :

Définition 8.1.3 (Réseau petit monde). Les réseaux "petit monde" (*small-world networks* en anglais) sont des réseaux présentant deux propriétés majeures :

- densité locale forte traduit par un coefficient de clustering élevé (propriété locale) ; autrement dit, les noeuds du graphe auront tendance à être fortement connecté à leurs plus proches voisins.
- existence d'un chemin court entre n'importe quelle paire de noeud du graphe (propriété globale).

Achard et al. (2006) montrent que certaines régions du cerveau humain présentent aussi une structure petit monde.

8.1.5 Organisation en sablier

Une organisation *en sablier* (*hourglass organization* en anglais) désigne une structure en trois couches (d'entrée, intermédiaire et de sortie) où la couche intermédiaire est plus petite que les deux autres (Figure 8.5).

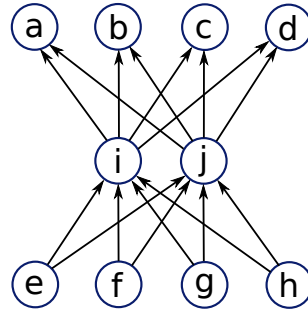


FIGURE 8.5 – Exemple d'un graphe exhibant une structure en sablier. Les noeuds *a*, *b*, *c* et *d* représentent la couche de sortie (neurones moteurs), les noeuds *e*, *f*, *g* et *h* la couche d'entrée (neurones sensoriels), et les noeuds *i* et *j* la couche intermédiaire (interneurones).

Dans un réseau neuronal, la couche d'entrée représente les neurones sensoriels, la couche intermédiaire les interneurones, et la couche de sortie les neurones moteurs. Basé sur le connectome déterminé par Varshney et al. (2011), Sabrin et al. (2020) considèrent le système nerveux de *C. elegans* composé de 88 neurones sensoriels, 82 interneurones, et 109 neurones moteurs. Leur analyse révèle que le flot de l'information neuronale, depuis la couche d'entrée vers la couche de sortie, traverse un petit groupe de 10-15 neurones appelé *noyau*. Autrement dit, l'ensemble des chemins neuronaux de la couche sensorielle à la couche motrice passe toujours à travers ce petit noyau. Les neurones composant ce noyau de la couche intermédiaire sont essentiellement les mêmes qui constituent le *rich club* (voir Section 8.1.3). Il convient néanmoins de noter que les structures de *rich club* et en sablier ne sont pas équivalentes. À cet égard, Sabrin et al. (2020) montre que la propriété en sablier du connectome de *C. elegans* serait maintenue même si les connexions entre les neurones du noyau étaient supprimées ou modifiées de telle sorte qu'ils ne formaient plus un *rich club*. Nous renvoyons à la Figure 8.6 pour un exemple concret de graphe avec une structure en sablier qui ne contient pas de phénomène de *rich club*, et inversement. Ainsi, cet ensemble de neurones, formant le noyau du sablier et un *rich club*, joue un rôle essentiel dans la compression et l'intégration de l'information neuronale provenant de différentes voies sensorielles. En effet ensemble de neurones en représente un carrefour. Comprendre la façon dont cet ensemble de neurones intègre les multiples *inputs* provenant de voies sensorielles différentes pour coordonner une réponse comportementale adéquate et appropriée reste aujourd'hui un challenge.

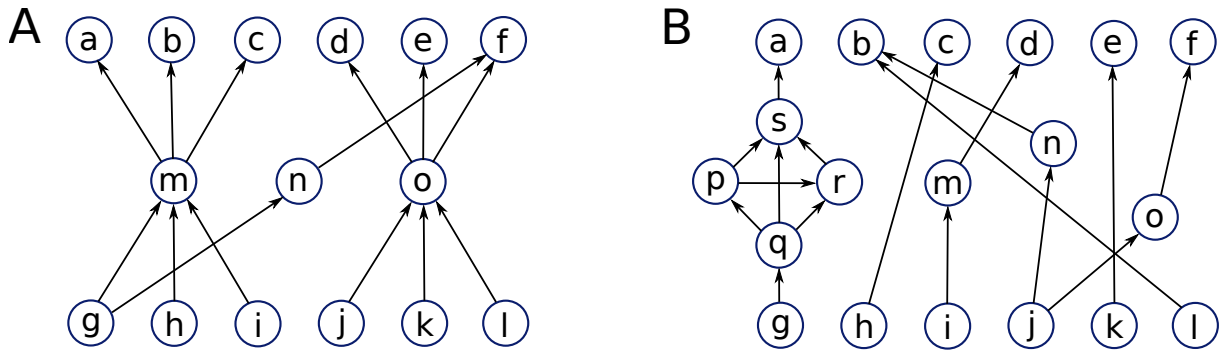


FIGURE 8.6 – (A) Exemple de graphe exhibant une structure en sablier sans contenir de *rich club*. Les noeuds *m* et *o* couvrent plus de 90% des chemins reliant la couche d'entrée (couche du bas) à la couche de sortie (couche du haut). (B) Exemple de graphe exhibant un *rich club* (composé des noeuds *p*, *q*, *r* et *s*) sans être pourvu d'une organisation en sablier. Reproduit de Sabrin et al. (2020).

8.2 Principes généraux de la neurotransmission

Un neurotransmetteur est un composé chimique assurant la transmission des messages d'un neurone à l'autre, au niveau des synapses. Plus précisément, l'augmentation du potentiel membranaire dans la terminaison axonale provoque l'ouverture de canaux calcium voltage-dépendant à haut seuil, permettant au Ca^{2+} d'entrer dans le bouton synaptique. Le calcium se fixe alors sur une protéine sensible au calcium (la *synaptotagmine* par exemple) qui est liée aux vésicules synaptiques à l'intérieur desquelles se trouvent les neurotransmetteurs. Cela provoque la fusion entre la membrane des vésicules et la membrane de l'axone ; c'est un phénomène qu'on appelle *exocytose*. À la suite de cette fusion, les neurotransmetteurs diffusent dans la fente synaptique à travers le pore de fusion et vont se fixer aux récepteurs transmembranaires localisés dans la membrane post-synaptique. Cela entraîne ainsi l'ouverture de canaux ioniques spécifiques aux neurotransmetteurs (Figure 8.7).

Remarque. Notons que la libération du neurotransmetteur est Ca^{2+} -dépendante comme en atteste la citation suivante tirée de l'ouvrage de [Revest et Longstaff \(2000\)](#) (page 147) :

"Toute procédure proposant un abaissement des niveaux de Ca^{2+} , comme l'élimination du Ca^{2+} externe, l'injection du chélateur tel l'acide éthylène-glycol-bis-(β -aminoéthyl)-N,N'-tétraacétique (EGTA) dans la terminaison ou le blocage non spécifique des canaux calciques par du magnésium ont la propriété de réduire la libération de transmetteurs chimiques."

On peut distinguer deux grand types de neurotransmetteurs en fonction de la réponse qu'ils induisent sur le neurone post-synaptique (Figure 8.8) :

1. Les neurotransmetteurs *excitateurs* entraînent une dépolarisation locale du neurone post-synaptique² (PPSE) en provoquant par exemple l'ouverture de canaux sodium ou calcium chimio-dépendants (par fixation du neurotransmetteur sur le récepteur des dits canaux). Ces canaux vont massivement laisser passer les ions sodium ou calcium chargés positivement à l'intérieur de la cellule. Dans le cas d'un neurone *spiking*, le PPSE rapproche le potentiel membranaire de la valeur de seuil de décharge d'un potentiel d'action.

2. On parle de *Potentiel Post-Synaptique Excitateur* (PPSE) ; c'est un potentiel gradué dont l'amplitude va augmenter avec la quantité de neurotransmetteurs libérés.

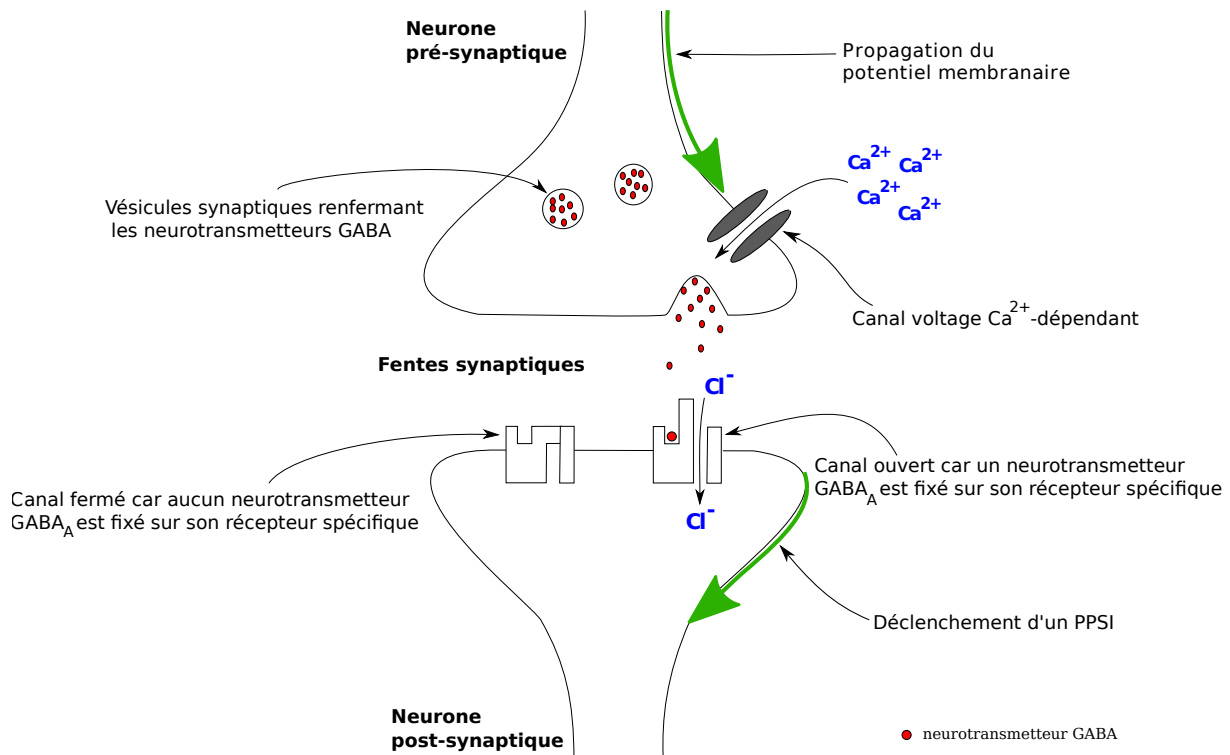


FIGURE 8.7 – Schéma de transmission de l'information neuronale (potentiel d'action ou potentiel gradué). Le potentiel gradué atteint la terminaison axonale du neurone pré-synaptique, entraînant l'entrée massive d'ions calcium dans celle-ci et la libération des neurotransmetteurs en conséquence. Ces derniers diffusent alors dans la fente synaptique pour se fixer sur les récepteurs ionotropiques, entraînant l'ouverture des canaux GABA et l'entrée des ions chlorures Cl^- .

2. Les neurotransmetteurs *inhibiteurs* entraînent une hyperpolarisation locale du neurone post-synaptique (PPSI) en induisant, par exemple, l'ouverture de canaux chlorure chimio-dépendants qui s'ouvrent lorsqu'un neurotransmetteur spécifique se fixe sur ses récepteurs. Ces canaux vont laisser passer des ions chlorures Cl^- chargés négativement à l'intérieur de la cellule. Dans le cas d'un neurone *spiking*, le PPSI éloigne le potentiel membranaire du seuil de décharge d'un potentiel d'action et donc la cellule devient *moins* susceptibles d'en produire un.

8.3 Neurotransmission chez *C. elegans*

Synapses et neurotransmetteurs. La reconstruction anatomique du système nerveux de *C. elegans* révèle des connexions synaptiques *chimiques* et *électriques* (White et al., 1986). Malgré l'apparente simplicité de son système nerveux de par son nombre limité de neurones, *C. elegans* présente une grande variété de neurotransmetteurs, similaires à ce que l'on peut trouver chez des organismes plus complexes (humains inclus) : acetylcholine, glutamate, GABA mais aussi, de manière moins fréquente, la sérotonine, la dopamine, l'octopamine et la tyramine. La cartographie complète des neurones utilisant les trois principaux neurotransmetteurs a été réalisée par Pereira et al. (2015) pour l'acetylcholine, Serrano-Saiz et al. (2013) pour le glutamate, et par Gendrel et al. (2016) pour le GABA. Concernant les neurones dopaminergiques, Sulston et al. (1975) les met en évidence en 1975, tandis que Chase et Koelle (2007) révèlent d'autres neurones aminergiques. Concernant les jonctions communicantes (synapses électriques), de nombreux travaux (Altun et Hall, 2009) montrent leur équivalence fonctionnelle aux jonctions communicantes des mammifères plus complexes. À cet égard, nous renvoyons à la récente review de Jin et al.

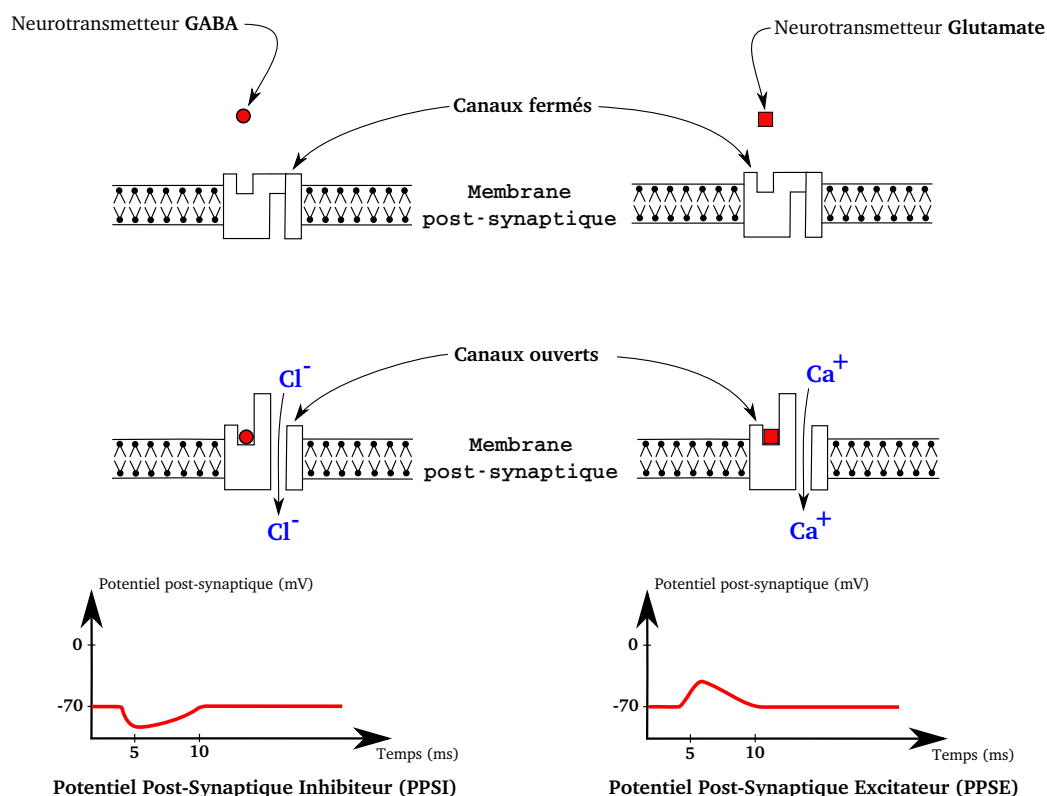


FIGURE 8.8 – Schéma du déclenchement du potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) et inhibiteur (PPSI).

(2020). Enfin, nous pouvons noter que les synapses chimiques et électriques coexistent au sein d'un même neurone [White et al. \(1986\)](#).

Mode de transmission synaptique chez *C. elegans*. De nombreux travaux réalisés sur *C. elegans* ([Liu et al., 2009](#); [Lindsay et al., 2011](#); [Narayan et al., 2011](#); [Liu et al., 2013](#); [Zou et al., 2018](#)) révèlent un mode gradué de la transmission synaptique, dont nous donnons une définition.

Définition 8.3.1 (Connexion synaptique graduée ([Lindsay et al., 2011](#))). *Une connexion synaptique graduée est une connexion dans laquelle des potentiels d'actions ne sont requis ni pour la libération de neurotransmetteur ni pour la signalisation post synaptique, et dans laquelle des changements incrémentiels du potentiel membranaire dans le soma du neurone présynaptique entraînent des changements incrémentiels dans le soma du potentiel membranaire du neurone post-synaptique*

Le mode gradué de transmission synaptique a été révélé dans de très nombreuses espèces telles que des crustacés ([Mendelson, 1971](#)), le ver *Ascaris lumbricoides* ([Davis et Stretton, 1989b,a](#)), la sangsue ([Friesen, 1985](#); [Granzow et al., 1985](#); [Angstadt et Calabrese, 1991](#)), la rétine de l'urodèle ([Werblin et Dowling, 1969](#)), la langouste ([Graubard, 1978](#)), le criquet ([Burrows et Siegler, 1978](#)), le homard ([Manor et al., 1997](#)), ainsi qu'entre les bâtonnets et les cellules bipolaires de la rétine ([Freed et al., 1987](#); [Tsukamoto et al., 2001](#)). De plus, nous mettons en évidence que la transmission synaptique graduée ne s'observe pas uniquement entre des neurones *non-spiking*, mais aussi entre des neurones *spiking* ([Selverston et al., 1976](#); [Graubard et al., 1980](#); [Ayali et al., 1998](#)).

La modélisation mathématique des réseaux neuronaux basée sur la libération *graduée* des neurotransmetteurs a fait l'objet de plusieurs travaux dans le passé. À notre connaissance, [Lockery](#)

et Sejnowski (1992) et De Schutter et al. (1993) sont les premiers à s'y intéresser et à en proposer une expression mathématique, puis Wicks et al. (1996) pour le cas *C. elegans*. Dans la section suivante, nous présentons en détail la modélisation mathématique des connexions synaptiques de *C. elegans*.

8.4 Modélisation des connexions synaptiques de *C. elegans*

La libération graduée des neurotransmetteurs chez *C. elegans* a été premièrement modélisée par Wicks et al. (1996). Ces derniers se basent sur les données du ver *Ascaris lumbricoides* (Davis et Stretton, 1989b,a) en adaptant les valeurs au cas particulier des neurones de *C. elegans*. Notre présentation suivra essentiellement leur proposition. Néanmoins, nous raffinerons certaines de leurs hypothèses à la lumière des données récentes disponibles chez *C. elegans*.

Soit V_i le potentiel membranaire du neurone i . Chaque noeud du réseau suit alors l'équation générale

$$C \frac{dV_i}{dt} = -f(V_i) - \sum_{j=1}^N (I_{ij}^{syn} + I_{ij}^{gap}) + I_i^{ext} \quad (8.1)$$

où

$$f(V_i) = \sum_{ion} I_{ion}(V_i)$$

dans le cas des modèles à base de conductance, et

$$f(V_i) = aV_i^3 + bV_i^2 + cV_i + d$$

dans le cas du modèle phénoménologique proposé au Chapitre 7. Définissons les termes apparaissant dans l'équation (8.1) :

- N est le nombre de neurones dans le réseau ;
- I_i^{ext} est soit une stimulation sensorielle provenant de l'environnement, soit un courant externe appliqué par un expérimentateur ;
- I_{ij}^{syn} est le courant synaptique circulant du neurone i vers le neurone j à travers une synapse chimique ;
- I_{ij}^{gap} est le courant circulant *via* une jonction communicante (synapse électrique) entre le neurone j et le neurone i .

Les synapses électriques sont modélisées comme des résistances ohmiques, tandis que les canaux des synapses chimiques sont dépendants du voltage de la membrane pré-synaptique et permettent un courant entrant. Leurs expressions respectives sont données par

$$I_{ij}^{gap} = \omega_{ij}^{gap} g_{ij}^{gap} (V_i - V_j) \quad (8.2)$$

$$I_{ij}^{syn} = \omega_{ij}^{syn} g_{ij}(t) (V_i - E_{ij}) \quad (8.3)$$

où :

- ω_{ij} dénote la force de connexion entre le neurone i et le neurone j ;
- E_{ij} le potentiel d'inversion pour la conductance synaptique ;
- V_j le potentiel membranaire du neurone présynaptique ;
- g_{ij}^{gap} la conductance *constante* de la jonction communicante ;
- g_{ij} la conductance synaptique des canaux du neurone postsynaptique qui est dépendant du potentiel membranaire du neurone présynaptique V_j d'une façon sigmoïdale. Ainsi, $t \mapsto g_{ij}(t)$ est décrit par l'équation

$$\frac{dg_{ij}}{dt} = \frac{g_{ij\infty}(V_j) - g_{ij}}{\tau_{ij}} \quad (8.4)$$

où τ_{ij} est un temps constant et $V \mapsto g_{ij\infty}(V)$ est une fonction sigmoïdale reliant le potentiel membranaire pré et postsynaptique, donné par l'expression suivante :

$$g_{ij\infty}(V_j) = \frac{\bar{g}_{ij}}{1 + \exp\left(\frac{k(V_j - V_{th})}{V_{slope}}\right)} \quad (8.5)$$

avec $\bar{g}_{ij}$ la conductance postsynaptique maximale, V_j le potentiel membranaire présynaptique, V_{th} (*threshold*) le voltage pour lequel la conductance synaptique est à la moitié de sa valeur maximale.

Hypothèses sur les paramètres des synapses :

- Les jonctions communicantes sont connues pour principalement transmettre le signal symétriquement entre neurones (Jin et al., 2020), bien que Liu et al. (2017) mettent en évidence une jonction communicante bidirectionnelle entre deux neurones de *C. elegans*. Dans la suite, nous considérerons des arêtes non orientées reliant deux neurones *via* des synapses électriques. De plus, Wicks et al. (1996) fixe la valeur de la conductance de la jonction communicante g_{ij}^{gap} à $5nS$ en se basant sur les données du nématode *Ascaris lumbricoides*. Cependant, des travaux récents (Liu et al., 2017; Shui et al., 2020) mesurent directement les courants circulant à travers des jonctions communicantes entre deux neurones de *C. elegans* (AVA et VA5) donnant une valeur d'environ $0.1nS$. Ainsi, nous fixons $g_{ij}^{gap} = 0.1$.
- Nous supposons, comme dans Wicks et al. (1996) et Rakowski et al. (2013), que la force de connexion ω_{ij} entre un neurone i et un neurone j est proportionnel au nombre total de contacts anatomiques extraits des données de White et al. (1986).
- Les potentiels d'équilibres E_{ij} sont fixés à 0mV pour une synapse excitatrice, et -48mV pour une synapse inhibitrice (Wicks et al., 1996).
- V_{eq} est le potentiel membranaire à l'équilibre du neurone postsynaptique quand $I_i^{ext} = 0$ et que seulement des *inputs* synaptiques sont actifs.
- Le temps τ_{ij} peut être considéré comme instantané de telle sorte que la conductance synaptique dépend seulement de potentiel membranaire présynaptique V_j , *i.e.* $g_{ij}(t) = g_{ij\infty}(V_j)$ (Wicks et al., 1996).

Paramètres	g_{ij}^{gap}	$\bar{g}_{ij}$	k	V_{slope}
Valeurs	0.1	6.00 e^{-07}	$2\ln(0.1/0.9)$	35

TABLE 8.2 – Résumé des valeurs de paramètres de connectivité de l'équation (8.2) et (8.5).

8.5 Réseau neuronal d'un comportement de chimiotaxie

Cette section propose la présentation de résultats préliminaires sur la modélisation d'un réseau neuronal lié au comportement de chimiotaxie, étudié expérimentalement par Gordus et al. (2015). Ce réseau neuronal constituera un modèle jouet d'un point de vue mathématique puisque le nombre de neurones le composant est restreint. D'un point de vue biologique, de nombreuses questions soulignées par Gordus et al. (2015) restent ouvertes concernant le fonctionnement de ce réseau. La modélisation pourrait jouer un rôle important dans leurs élucidations.

Présentation du réseau neuronal associé au comportement de chimiotaxie

Le renversement (ou réorientation) est une réponse comportementale à la présence et à la détection d'une odeur, d'une saveur ou d'une température. Ce comportement est largement étudié chez *C. elegans* d'un point de vue biologique (Bono et Villu Maricq, 2005; Chalasani et al.,

2007; Piggott et al., 2011; Gordus et al., 2015). Quatre paires de neurones (AWC, AIB, RIM and AVA) ont été mis évidence pour jouer un rôle majeur dans le comportement de renversement suite à la présence d'une odeur (Gordus et al., 2015). Un diagramme de connectivité entre ces quatre neurones est montré en Figure 8.9. Le neurone olfactif AWC détecte les odeurs attractive ou répulsive dans l'environnement et établit une connexion synaptique avec les interneurones commandes (*command interneuron* en anglais) AVA. Les interneurones commandes sont des interneurones dont la stimulation entraîne un comportement et un mouvement en faisant des connexions synaptiques directes avec les neurones moteurs. De plus, ils sont les seuls déterminants dans le déclenchement d'une action. Dans le cas des interneurones commandes AVA, ils établissent des connexions synaptiques avec les neurones moteurs qui contrôlent la transition entre le mouvement avant et arrière (Chalfie et al., 1985). En particulier, une augmentation de l'activité calcique de AVA est corrélée avec le début du renversement, et une diminution avec sa terminaison (Chronis et al., 2007; Arous et al., 2010; Faumont et al., 2011). De plus, le neurone AWC est connecté au neurone AIB qui lui-même est fortement couplé avec le neurone RIM à travers des synapses chimiques bidirectionnelles et des synapses électriques. Enfin, RIM établit une synapse chimique unidirectionnelle avec AVA ainsi qu'une synapse électrique, et AIB une synapse chimique avec AVA.

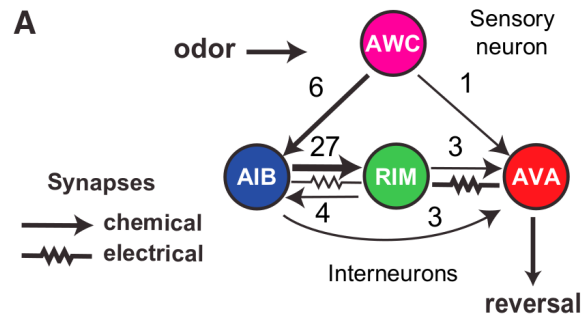


FIGURE 8.9 – Diagramme simplifié du réseau neuronal lié au comportement de renversement (*reversal behavior* en anglais) chez *C. elegans*, avec le nombre de synapses entre chaque paire de neurones. Extrait de Gordus et al. (2015).

Chalasani et al. (2007) et Albrecht et Bargmann (2011) ont mis en évidence que le neurone olfactif AWC est inhibé par la présence d'une odeur attractive, tandis que l'absence ou la suppression de celle-ci l'excite. Ainsi, $I^{ext} = 0$ modélise la présence d'une odeur attractive, et $I^{ext} > 0$ sa suppression.

Caractérisation du comportement des neurones considérés et de la nature de leurs connexions. Au cours de cette thèse, nous avons travaillé avec Qiang Liu, électrophysiologiste spécialiste de *C. elegans*, sur la question de la caractérisation du comportement des neurones considérés en Figure 8.9 et de la nature de leurs connexions. Ce paragraphe vise à présenter le résultat de ces recherches.

Le seul neurone pour lequel il existe un modèle mathématique parmi les quatre considérés ici est RIM. Cependant, nous savons que AWC appartient à la même classe que le neurone bistable AFD (Ramot et al., 2008), tandis que AVA appartient à celle de RIM (Lindsay et al., 2011; Liu et al., 2017). Ainsi, nous doterons AWC du modèle AFD, et AVA du modèle RIM. Enfin, à notre connaissance, il n'existe pas de mesures expérimentales du neurone AIB de sorte que nous le supposons arbitrairement de type "linéaire", comme AIY, par souci d'hétérogénéité. Dans la suite, nous dénotons par A-B une connexion synaptique du neurone A vers le neurone B.

AVA exprime un récepteur glutamate excitateur GLR-1 (Zheng et al., 2004) responsable de courants synaptiques dépolarisants. Les synapses AWC-AVA, AIB-AVA et RIM-AVA sont donc

excitatrices. Pour le neurone AIB, les mêmes évidences expérimentales existent concernant l'expression de récepteurs glutamate excitateurs GLR-1 et GLR-5 (Zou et al., 2018), permettant ainsi de considérer la synapse RIM-AIB comme étant excitatrice. Enfin, RIM exprime aussi bien des récepteurs glutamates inhibiteurs qu'excitateurs (Hart et al., 1995; Maricq et al., 1995; Piggott et al., 2011; Zou et al., 2018).

Synchronisation dans les réseaux neuronaux *non-spikings* ?

La synchronisation neuronale des réseaux de neurones *spikings*, essentielle à de nombreux mécanismes vitaux, est un large sujet abondamment étudié, aussi bien expérimentalement et computationnellement, que mathématiquement. De nombreuses définitions et cadres généraux formels existent permettant leur étude de façon rigoureuse et systématique. À notre connaissance, il n'en existe pas dans le contexte des réseaux *non-spikings*. *Peut-on parler de synchronisation dans leur cas ? Si oui, comment la définir ?* Ce paragraphe propose une première piste de réflexion. De nombreuses études (Schrödel et al., 2013; Prevedel et al., 2014) utilisant l'imagerie calcique sur *C. elegans* permettent de visualiser sa dynamique neuronale (à grande majorité *non-spiking*) dans le cerveau entier. Celle-ci révèle que les neurones de *C. elegans* ont des états collectifs et corrélés qui se traduisent par des états ON et OFF du réseau. *Comment définir ces états ?* Chez *C. elegans*, le comportement bistable d'un neurone est largement exprimé. Les états ON et OFF d'un neurone bistable se définissent sur la base du plateau de voltage auquel il se trouve, comme montré en Figure 8.10. De nombreux neurones admettent un courant d'équilibre total avec une forme en $\mathcal{N}$, et donc un comportement bistable à l'instar du neurone AFD (Goodman et al., 1998; Mellem et al., 2008; Ramot et al., 2008; Geffeney et al., 2011; Dobosiewicz et al., 2019). De plus, même pour des neurones de type "linéaire" (admettant donc un courant d'équilibre total monotone), leurs comportements peuvent se révéler bistables sous l'effet de la connectivité synaptique (Figure 8.11). À cet égard, malgré le comportement "linéaire" de RIM lorsque mesuré par les outils de l'électrophysiologie, sa dynamique calcique au sein du réseau se révèle bistable (Liu et al., 2018), suggérant un comportement bistable de son potentiel membranaire une fois couplé. L'observation selon laquelle la connectivité d'un neurone est capable d'affecter fortement la nature de son comportement a aussi été mise en évidence par Kunert et al. (2014). Enfin, Gordus et al. (2015) montrent que surviennent seulement trois états du réseau composé des neurones RIM, AVA et AIB pour des temps plus longs que 10 secondes : (i) tous les neurones dans l'état ON, (ii) tous les neurones dans l'état OFF, et (iii) AIB dans l'état ON et RIM/AVA dans l'état OFF.

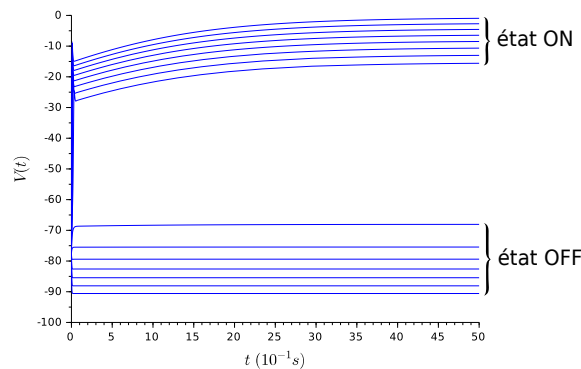


FIGURE 8.10 – Évolution du potentiel membranaire d'un neurone bistable, avec ses états *ups* (*up-states* en anglais) et ses états *downs* (*down-states* en anglais), pour une série de courants d'injections allant de -15pA à 35pA par pas de 5pA. Dans n'importe quel état *up* (resp. *down*), le neurone est dit ON (resp. OFF).

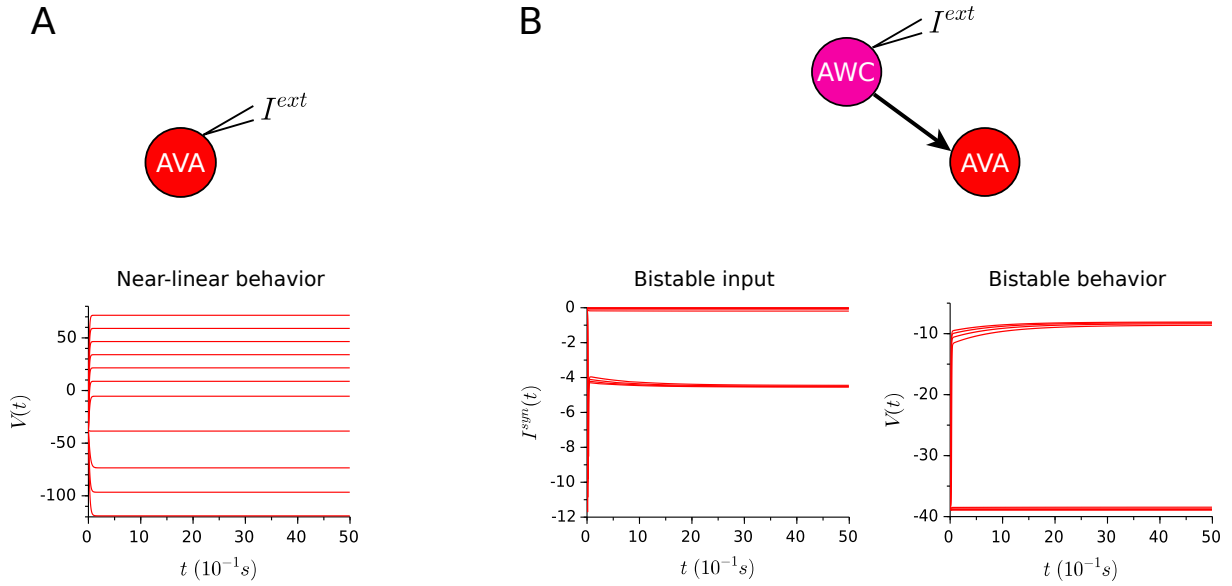


FIGURE 8.11 – Évolution du potentiel membranaire du neurone AVA. **(A)** Comportement de type linéaire du neurone AVA pour une série de courants d'injections allant de -15pA à 35pA par pas de 5pA. **(B)** Les neurones AWC et AVA sont couplés à travers une synapse chimique. Les même stimuli que dans (A) sont appliqués au neurone bistable AWC, entraînant un comportement bistable du neurone AVA dû à l'*input* bistable résultant.

8.6 Conclusion

Ce chapitre avait pour but d'introduire les notions fondamentales de la théorie des graphes et de présenter un ensemble de résultats existants sur la topologie du système nerveux de *C. elegans*. De plus, un réseau neuronal associé à un comportement de chimiotaxie a été considéré, basé sur les travaux expérimentaux de [Gordus et al. \(2015\)](#). Ce travail nous a permis d'introduire les bases biologiques et de modélisation concernant la connectivité synaptique chez *C. elegans*, basé sur un ensemble de publications biologiques. En outre, nous avons tenté de redéfinir le concept de *synchronisation* dans le cadre des neurones *non-spkings*.

CHAPITRE 9

Conclusions et perspectives



"Vous avez tracé le chemin qui va du ver jusqu'à l'homme, et il vous est resté beaucoup du ver."

F. Nietzsche, *Ainsi parlait Zarathoustra*, Prologue.



Résumé

Ce travail de thèse a été consacré, d'une part, à la modélisation de certains neurones du ver *C. elegans* (RIM, AIY et AFD) représentatifs de sa diversité neuronale *non-spiking* actuelle et, de manière plus générale, à la modélisation des neurones *non-spikings*. D'autre part, ce manuscrit s'est appliqué à l'étude mathématique des modèles construits, à partir de laquelle des comportements neuronaux associés à des stimuli non considérés dans la construction des modèles ont été déduits.

La petite taille des neurones du nématode ainsi que la difficulté à disséquer ce dernier entraînent un manque d'études électrophysiologiques, et donc un manque d'informations biophysiques sur les canaux existant dans la membrane cellulaire de ses neurones. Cette limitation a pour conséquence un défaut de travaux de modélisation visant la construction de modèles à base de conductance (MBC) adaptés à la dynamique neuronale du nématode. Ainsi, un premier travail a visé : (i) la construction de MBC reproduisant le comportement de voltages expérimentaux de trois neurones (RIM, AIY et AFD) représentatifs de la diversité neuronale *non-spiking* actuelle, et (ii) le développement d'une méthodologie *in silico* permettant d'émettre des hypothèses sur l'existence et la nature des canaux ioniques dans chacun des neurones. Les courants sélectionnés pour chacun des modèles montrent un fort accord avec la littérature biologique. Néanmoins, de futures études électrophysiologiques et/ou génétiques devront être réalisées afin de raffiner ou faire évoluer les modèles ainsi que la méthodologie utilisée pour les obtenir.

Étant donné le grand nombre de paramètres et la complexité des MBCs, ils peuvent être victimes d'un manque de capacité de généralisation. Autrement dit, même si le modèle parvient à reproduire fidèlement le comportement neuronal pour un ensemble de stimuli, il peut échouer à caractériser correctement le comportement associé à de nouveaux stimuli qui n'ont pas été considérés dans la construction du modèle. Une méthode d'optimisation a alors été développée pour doter de façon systématique les MBCs *non-spikings* de cette capacité dont tout modèle devrait être pourvu. Cette méthode repose d'une part sur le fait que le courant d'équilibre total I_∞ détermine complètement la structure de bifurcation des neurones *non-spikings* et, d'autre part, sur l'utilisation d'une approche multi-objectif dans laquelle les potentiels membranaires et le courant I_∞ constituent les deux objectifs à atteindre. Notre méthode a été appliquée aux neurones RIM, AIY et AFD pour lesquels des résultats convaincants ont été obtenus. Ce travail a entre autre permis de nous questionner sur la notion de validation des modèles. Compte tenu du manque d'informations biophysiques à notre disposition sur les canaux composant le modèle, une validation à l'échelle microscopique des paramètres et de leurs valeurs ne peut être pleinement réalisée. Néanmoins, à l'échelle macroscopique, *i.e.* à l'échelle du potentiel membranaire, les modèles sont validés par le fait que la structure de bifurcation des trois modèles sont équivalentes à celle de leurs neurones respectifs.

Les modèles déterminés dans les travaux précédents partagent une structure similaire. Les quatre mêmes courants interviennent : calcique, potassique, de fuite, et à rectification entrante potassique. Les différences se situent seulement dans la nature (persistante *vs.* transitoire) des courants calciques et potassiques. Nous avons donc proposé un modèle générique qui unifie ces différents modèles et qui permet d'en générer une multitude d'autres. Basé sur des évidences biologiques, ce modèle générique est adapté à la modélisation de très nombreux neurones de *C. elegans*. Une étude mathématique de ce modèle est réalisée selon deux perspectives, qu'il soit de type "linéaire" ou bistable. De cette étude découle une série de résultats sur la dynamique des neurones RIM et AIY (de type "linéaire") et AFD (bistable). En particulier, le théorème de Poincaré-Bendixon permet de montrer la stabilité asymptotique globale des modèles réduits de RIM et AIY, et d'en déduire l'absence de potentiels d'actions pour toute valeur de stimuli pertinente. La dynamique du neurone bistable AFD est caractérisée par la survenue de bifurcations col-noeuds pour deux valeurs de stimulus I que nous analysons en déterminant les formes normales topologiques.

En nous basant sur les structures de bifurcations des MBCs *non-spikings*, déterminées dans les

points précédents, nous avons construit et proposé un modèle simple unidimensionnel capable de capturer les caractéristiques essentielles des deux formes de comportements *non-spikings* connus ("linéaire" et bistable). Un tel modèle a été testé sur deux neurones de type "linéaire" de *C. elegans* (RIM et AIY), et un bistable (AFD). Nous avons alors montré que ce modèle simple : (i) parvenait à décrire les caractéristiques essentielles de la dynamique des trois neurones, et (ii) admettait une efficacité computationnelle similaire aux modèles intègre-et-tire et d'Izhikevich, connus pour être les plus performants de ce point de vue. Fort de ces caractéristiques, un tel modèle a l'avantage d'offrir la possibilité de considérer des grands réseaux de neurones *non-spikings*, et d'étudier ainsi des fonctions cérébrales indépendantes des détails et mécanismes microscopiques du neurone de façon efficace. Un exemple important que nous avons mis en évidence, constituant une application potentielle, est la rétine, composée de millions de neurones *non-spikings*. Enfin, une analyse mathématique de sa dynamique a été réalisée : des expressions analytiques de ses équilibres ont été déterminées à partir des formules de Cardan-Tartaglia, et l'analyse des bifurcations col-noeuds dans le cas bistable a été accompli à l'aide des formes normales topologiques.

Finalement, nous avons introduit les briques élémentaires sur lesquelles reposeront l'étude de réseaux neuronaux de *C. elegans*. Une revue de la littérature a permis d'identifier le mode de libération des neurotransmetteurs, leurs types, la topologie de son système nerveux ainsi que diverses de ses propriétés. Nous avons finalement présenté la forme mathématique du couplage entre les modèles, et considéré l'étude d'un petit réseau de quelques neurones jouant un rôle fondamental dans le comportement de chimiotaxie du ver.

Perspectives

Nous mettons en évidence une série de perspectives et de travaux qui pourront être poursuivis dans le futur :

- Les modèles développés au Chapitre 3 se devront d'être confrontées à des études expérimentales futures afin de les raffiner ou les modifier, ainsi que la méthodologie utilisée pour les formuler, le cas échéant. Concernant cette dernière, la tester sur un ensemble de *benchmarks* pourrait être envisagé afin de la valider ou la faire évoluer si nécessaire.
- Dans la poursuite de l'objectif de modélisation et de compréhension des comportements observables du ver, il convient, comme décrit tout au long de ce manuscrit, de considérer et de construire des modèles qui représentent adéquatement la dynamique des neurones du nématode. En ce sens, nous pourrions envisager la modélisation de nombreux autres neurones de *C. elegans* en construisant : (i) des modèles à base de conductance à l'aide de la méthodologie proposée au Chapitre 3, utilisée pour caractériser le comportement des neurones RIM, AIY et AFD, et (ii) des modèles phénoménologiques développés au Chapitre 7. En particulier, nous avons décrit au Chapitre 8 un ensemble de 10-15 neurones formant le *rich club* (Towlson et al., 2013) et le noyau de l'organisation en sablier (Sabrin et al., 2020) du système nerveux de *C. elegans*. Cet ensemble joue un rôle essentiel dans la compression et l'intégration de l'information neuronale provenant de différentes voies sensorielles, dans le sens où cet ensemble de neurones en représente un carrefour et détermine la réponse comportementale adéquate à apporter. Comprendre la façon dont cet ensemble de neurones les intègre et les discrimine pour coordonner une réponse motrice appropriée de l'organisme reste un challenge. En ce sens, la modélisation de ce petit groupe de neurones pourrait y jouer un rôle important. Une collaboration avec l'électrophysiologiste Qiang Liu (The Rockefeller University) pourrait être envisagée afin d'en déterminer les propriétés électrophysiologiques et d'en réaliser leurs modélisations.
- Les neurones bistables sont omniprésents chez *C. elegans*. Nous proposons d'étudier les mécanismes entraînant la bistabilité du neurone AFD, en simulant les blocages des canaux présents dans les modèles construits tout au long de ce manuscrit, ou en variant les

conductances des différents canaux pour en mesurer l'effet sur le comportement global du neurone. De cette façon, nous pourrions mettre en évidence quels types de courants ou de conductances sont responsables de la bistabilité. On peut citer le travail de [Nicoletti et al. \(2019\)](#) qui procède ainsi sur le neurone bistable RMD, de sorte que nous pourrions comparer nos résultats avec les leurs. En outre, nous savons que plusieurs paramétrisations d'un même modèle permettent d'obtenir le même comportement global du système (nous renvoyons à la Section 3.4 pour l'explication biologique d'un tel phénomène). Nous pourrions ainsi déterminer plusieurs paramétrisations différentes et étudier pour chacune d'elles les mécanismes sous-jacents à la bistabilité. *Sont-ils différents, ou non ? Existe-t-il plusieurs façons d'obtenir la bistabilité ?*

- Une perspective de travail importante se situe au niveau de l'étude de réseau *non-spiking*. Nous envisageons de coupler les modèles développés dans ce manuscrit et de déterminer, par exemple, des conditions sur les paramètres sous lesquelles le réseau oscille ou, en terme mathématiques, des conditions sous lesquelles une bifurcation de Hopf survient. Nous pourrions aussi étudier le nombre minimal de modèles pour obtenir de tels comportements, et analyser l'implication de la diversité des modèles sur ceux-ci. *Un réseau entièrement composé de neurones bistables obtiendrait-il plus "facilement" un comportement oscillant ? Quid des neurones linéaires et de leurs combinaisons ?*

- Hussein A Abbass, Ruhul Sarker, et Charles Newton. Pde : a pareto-frontier differential evolution approach for multi-objective optimization problems. In Proceedings of the 2001 Congress on Evolutionary Computation (IEEE Cat. No. 01TH8546), volume 2, pages 971–978. IEEE, 2001.
- Pablo Achard et Erik De Schutter. Complex parameter landscape for a complex neuron model. PLoS computational biology, 2(7) :e94, 2006.
- Sophie Achard, Raymond Salvador, Brandon Whitcher, John Suckling, et ED Bullmore. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. Journal of Neuroscience, 26(1) :63–72, 2006.
- JA Adeyemo et FAO Otieno. Multi-objective differential evolution algorithm for solving engineering problems. Journal of Applied Sciences, 9(20) :3652–3661, 2009.
- Yves Agid et Pierre Magistretti. L’Homme glial : Une révolution dans les sciences du cerveau. Odile Jacob, 2018.
- Donna G Albertson et JN Thompson. The pharynx of caenorhabditis elegans. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences, 275(938) :299–325, 1976.
- Dirk R Albrecht et Cornelia I Bargmann. High-content behavioral analysis of caenorhabditis elegans in precise spatiotemporal chemical environments. Nature methods, 8(7) :599–605, 2011.
- Melanie T Almonte, Pamela Capellán, Timothy E Yap, et Maria Francesca Cordeiro. Retinal correlates of psychiatric disorders. Therapeutic advances in chronic disease, 11 :2040622320905215, 2020.
- Leandro M Alonso et Eve Marder. Visualization of currents in neural models with similar behavior and different conductance densities. Elife, 8 :e42722, 2019.
- Z.F. Altun et D.H Hall. Alimentary system, pharynx. WormAtlas, 2009. doi : 10.3908/wormatlas.1.3.
- Z.F. Altun et D.H Hall. Nervous system, neuronal support cells. WormAtlas, 2010. doi : 10.3908/wormatlas.1.19.
- Z.F. Altun et D.H Hall. Nervous system, general description. WormAtlas, 2011. doi : 10.3908/wormatlas.1.18.

- Aurélien Alvarez, Étienne Ghys, et Jos Leys. Chaos. URL <https://www.chaos-math.org/fr.html>.
- James D Angstadt et Ronald L Calabrese. Calcium currents and graded synaptic transmission between heart interneurons of the leech. Journal of Neuroscience, 11(3) :746–759, 1991.
- François Ansermet et Pierre Magistretti. À chacun son cerveau : plasticité neuronale et inconscient. Odile Jacob, 2004.
- Erin Z Aprison et Ilya Ruvinsky. Balanced trade-offs between alternative strategies shape the response of *c. elegans* reproduction to chronic heat stress. PloS one, 9(8) :e105513, 2014.
- Juliette Ben Arous, Yoshinori Tanizawa, Ithai Rabinowitch, Didier Chatenay, et William R Schaffer. Automated imaging of neuronal activity in freely behaving *caenorhabditis elegans*. Journal of neuroscience methods, 187(2) :229–234, 2010.
- David Aubin et Amy Dahan Dalmedico. Writing the history of dynamical systems and chaos : longue durée and revolution, disciplines and cultures. Historia mathematica, 29(3) :273–339, 2002.
- Amélie Aussel, Laure Buhry, Louise Tyvaert, et Radu Ranta. A detailed anatomical and mathematical model of the hippocampal formation for the generation of sharp-wave ripples and theta-nested gamma oscillations. Journal of computational neuroscience, 45(3) :207–221, 2018.
- Amir Ayali, Bruce R Johnson, et Ronald M Harris-Warrick. Dopamine modulates graded and spike-evoked synaptic inhibition independently at single synapses in pyloric network of lobster. Journal of neurophysiology, 79(4) :2063–2069, 1998.
- Cornelia I Bargmann. Neurobiology of the *caenorhabditis elegans* genome. Science, 282(5396) :2028–2033, 1998.
- Cornelia I Bargmann et Eve Marder. From the connectome to brain function. Nature methods, 10(6) :483, 2013.
- Cornelia I Bargmann et Ikue Mori. Chemotaxis and thermotaxis. C. elegans II, 1997.
- Antoine Barrière et Marie-Anne Félix. Isolation of *c. elegans* and related nematodes. WormBook, 17 :1–9, 2006.
- Matthew Beverly, Sriram Anbil, et Piali Sengupta. Degeneracy and neuromodulation among thermosensory neurons contribute to robust thermosensory behaviors in *caenorhabditis elegans*. Journal of Neuroscience, 31(32) :11718–11727, 2011.
- David Biron, Mayumi Shibuya, Christopher Gabel, Sara M Wasserman, Damon A Clark, Adam Brown, Piali Sengupta, et Aravinthan DT Samuel. A diacylglycerol kinase modulates long-term thermotactic behavioral plasticity in *c. elegans*. Nature neuroscience, 9(12) :1499–1505, 2006.
- Mario de Bono et Andres Villu Maricq. Neuronal substrates of complex behaviors in *c. elegans*. Annu. Rev. Neurosci., 28 :451–501, 2005.
- Sydney Brenner. The genetics of *caenorhabditis elegans*. Genetics, 77(1) :71–94, 1974.
- Janez Brest, Sao Greiner, Borko Boskovic, Marjan Mernik, et Viljem Zumer. Self-adapting control parameters in differential evolution : A comparative study on numerical benchmark problems. IEEE transactions on evolutionary computation, 10(6) :646–657, 2006.

- Andrew Jonathan Bretscher, Karl Emanuel Busch, et Mario de Bono. A carbon dioxide avoidance behavior is integrated with responses to ambient oxygen and food in *caenorhabditis elegans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(23) :8044–8049, 2008.
- Romain Brette et Wulfram Gerstner. Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. Journal of neurophysiology, 94(5) :3637–3642, 2005.
- Laure Buhry. Estimation de paramètres de modèles de neurones biologiques sur une plate-forme de SNN (Spiking Neural Network) implantés in silico. PhD thesis, Université Sciences et Technologies-Bordeaux I, 2010.
- Laure Buhry, Audrey Giremus, Eric Grivel, Sylvain Saïghi, et Sylvie Renaud. New variants of the differential evolution algorithm : application for neuroscientists. In 2009 17th European Signal Processing Conference, pages 2352–2356. IEEE, 2009.
- Laure Buhry, Filippo Grassia, Audrey Giremus, Eric Grivel, Sylvie Renaud, et Sylvain Saïghi. Automated parameter estimation of the hodgkin-huxley model using the differential evolution algorithm : application to neuromimetic analog integrated circuits. Neural computation, 23(10) :2599–2625, 2011.
- Laure Buhry, Michele Pace, et Sylvain Saïghi. Global parameter estimation of an hodgkin–huxley formalism using membrane voltage recordings : application to neuro-mimetic analog integrated circuits. Neurocomputing, 81 :75–85, 2012.
- M Burrows et MV Siegler. Graded synaptic transmission between local interneurons and motor neurones in the metathoracic ganglion of the locust. The Journal of physiology, 285(1) : 231–255, 1978.
- M Burrows, GJ Laurent, et LH Field. Proprioceptive inputs to nonspiking local interneurons contribute to local reflexes of a locust hindleg. Journal of Neuroscience, 8(8) :3085–3093, 1988.
- AJ Cannone et BMH Bush. Reflexes mediated by non-impulsive afferent neurones of thoracic-coxal muscle receptor organs in the crab, *carcinus maenas* : I. receptor potentials and promotor motoneurone responses. Journal of Experimental Biology, 86(1) :275–303, 1980.
- Junyue Cao, Jonathan S Packer, Vijay Ramani, Darren A Cusanovich, Chau Huynh, Riza Daza, Xiaojie Qiu, Choli Lee, Scott N Furlan, Frank J Steemers, et al. Comprehensive single-cell transcriptional profiling of a multicellular organism. Science, 357(6352) :661–667, 2017.
- Sreekanth H Chalasani, Nikos Chronis, Makoto Tsunozaki, Jesse M Gray, Daniel Ramot, Miriam B Goodman, et Cornelia I Bargmann. Dissecting a circuit for olfactory behaviour in *caenorhabditis elegans*. Nature, 450(7166) :63–70, 2007.
- Martin Chalfie, John E Sulston, John G White, Eileen Southgate, J Nicol Thomson, et Sydney Brenner. The neural circuit for touch sensitivity in *caenorhabditis elegans*. Journal of Neuroscience, 5(4) :956–964, 1985.
- Daniel L Chase et Michael R Koelle. Biogenic amine neurotransmitters in *c. elegans*. In WormBook : The Online Review of C. elegans Biology [Internet]. WormBook, 2007.
- Dmitri B Chklovskii et Cornelia I Bargmann. The mind of a male ? Science, 337(6093) :416–417, 2012.
- Nikos Chronis, Manuel Zimmer, et Cornelia I Bargmann. Microfluidics for in vivo imaging of neuronal and behavioral activity in *caenorhabditis elegans*. Nature methods, 4(9) :727–731, 2007.

- Samuel H Chung, Lin Sun, et Christopher V Gabel. In vivo neuronal calcium imaging in *c. elegans*. JoVE (Journal of Visualized Experiments), (74) :e50357, 2013.
- Damon A Clark, David Biron, Piali Sengupta, et Aravinthan DT Samuel. The *afd* sensory neurons encode multiple functions underlying thermotactic behavior in *caenorhabditis elegans*. Journal of Neuroscience, 26(28) :7444–7451, 2006.
- Damon A Clark, Christopher V Gabel, Harrison Gabel, et Aravinthan DT Samuel. Temporal activity patterns in thermosensory neurons of freely moving *caenorhabditis elegans* encode spatial thermal gradients. Journal of Neuroscience, 27(23) :6083–6090, 2007.
- Kenneth S Cole et John W Moore. Potassium ion current in the squid giant axon : dynamic characteristic. Biophysical Journal, 1(1) :1–14, 1960.
- Vittoria Colizza, Alessandro Flammini, M Angeles Serrano, et Alessandro Vespignani. Detecting rich-club ordering in complex networks. Nature physics, 2(2) :110–115, 2006.
- Steven J Cook, Travis A Jarrell, Christopher A Brittin, Yi Wang, Adam E Bloniarz, Maksim A Yakovlev, Ken CQ Nguyen, Leo T-H Tang, Emily A Bayer, Janet S Duerr, et al. Whole-animal connectomes of both *caenorhabditis elegans* sexes. Nature, 571(7763) :63–71, 2019.
- Steven J Cook, Charles M Crouse, Eviatar Yemini, David H Hall, Scott W Emmons, et Oliver Hobert. The connectome of the *caenorhabditis elegans* pharynx. Journal of Comparative Neurology, 528(16) :2767–2784, 2020.
- Alicia Costalago-Meruelo, Pedro Machado, Kofi Appiah, Andoni Mujika, Peter Leskovsky, Roberto Alvarez, Gorka Epelde, et T Martin McGinnity. Emulation of chemical stimulus triggered head movement in the *c. elegans* nematode. Neurocomputing, 290 :60–73, 2018.
- C Couillault et CL Kurz. Du nématode *caenorhabditis elegans* et de son utilisation en laboratoire. Stal, 36 :59–74, 2010.
- Jane Cronin. Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory, volume 7. Cambridge University Press, 1987.
- Huỳên Dang-Vu et Claudine Delcarte. Bifurcations et chaos : une introduction à la dynamique contemporaine avec des programmes en Pascal, Fortran et Mathematica. Ellipses Ed. Marketing, 2000.
- Ralph E Davis et AO Stretton. Signaling properties of *ascaris* motoneurons : graded active responses, graded synaptic transmission, and tonic transmitter release. Journal of Neuroscience, 9(2) :415–425, 1989a.
- RE Davis et AO Stretton. Passive membrane properties of motoneurons and their role in long-distance signaling in the nematode *ascaris*. Journal of Neuroscience, 9(2) :403–414, 1989b.
- Peter Dayan et Laurence F Abbott. Theoretical neuroscience : computational and mathematical modeling of neural systems. MIT press, 2001.
- Mario De Bono. Molecular approaches to aggregation behavior and social attachment. Journal of neurobiology, 54(1) :78–92, 2003.
- Mario De Bono et Cornelia I Bargmann. Natural variation in a neuropeptide y receptor homolog modifies social behavior and food response in *c. elegans*. Cell, 94(5) :679–689, 1998.
- ERIK De Schutter, JAMES D Angstadt, et RONALD L Calabrese. A model of graded synaptic transmission for use in dynamic network simulations. Journal of neurophysiology, 69(4) : 1225–1235, 1993.

- Kalyanmoy Deb. Multi-objective optimization. In Search methodologies, pages 403–449. Springer, 2014.
- Kalyanmoy Deb, Amrit Pratap, Sameer Agarwal, et TAMT Meyarivan. A fast and elitist multiobjective genetic algorithm : Nsga-ii. IEEE transactions on evolutionary computation, 6(2) : 182–197, 2002.
- Alain Destexhe et Michelle Rudolph-Lilith. Neuronal noise, volume 8. Springer Science & Business Media, 2012.
- May Dobosiewicz, Qiang Liu, et Cornelia I Bargmann. Reliability of an interneuron response depends on an integrated sensory state. Elife, 8 :e50566, 2019.
- CJ Dong et FRANK S Werblin. Inwardly rectifying potassium conductance can accelerate the hyperpolarizing response in retinal horizontal cells. Journal of neurophysiology, 74(6) :2258–2265, 1995.
- Shaul Druckmann. Automated parameter constraining of single-neuron models. In The Computing Dendrite, pages 465–482. Springer, 2014.
- Shaul Druckmann, Yoav Banitt, Albert A Gidon, Felix Schürmann, Henry Markram, et Idan Segev. A novel multiple objective optimization framework for constraining conductance-based neuron models by experimental data. Frontiers in neuroscience, 1 :1, 2007.
- Shaul Druckmann, Thomas K Berger, Felix Schürmann, Sean Hill, Henry Markram, et Idan Segev. Effective stimuli for constructing reliable neuron models. PLoS Comput Biol, 7(8) : e1002133, 2011.
- Agoston E Eiben, James E Smith, et al. Introduction to evolutionary computing, volume 53. Springer, 2003.
- Scott W Emmons, Eviatar Yemini, et Manuel Zimmer. Methods for analyzing neuronal structure and activity in caenorhabditis elegans. Genetics, 2021.
- Lesley Emtage, Sonya Aziz-Zaman, Olivia Padovan-Merhar, H Robert Horvitz, Christopher Fang-Yen, et Niels Ringstad. Irk-1 potassium channels mediate peptidergic inhibition of caenorhabditis elegans serotonin neurons via a go signaling pathway. Journal of Neuroscience, 32(46) : 16285–16295, 2012.
- G Bard Ermentrout et David H Terman. Mathematical foundations of neuroscience, volume 35. Springer Science & Business Media, 2010.
- A Aldo Faisal, Luc PJ Selen, et Daniel M Wolpert. Noise in the nervous system. Nature reviews neuroscience, 9(4) :292–303, 2008.
- Christopher Fang-Yen, Christopher V Gabel, Aravinthan DT Samuel, Cornelia I Bargmann, et Leon Avery. Laser microsurgery in caenorhabditis elegans. Methods in cell biology, 107 : 177–206, 2012.
- Christopher Fang-Yen, Mark J Alkema, et Aravinthan DT Samuel. Illuminating neural circuits and behaviour in caenorhabditis elegans with optogenetics. Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences, 370(1677) :20140212, 2015.
- Pc Fatt et BL Ginsborg. The ionic requirements for the production of action potentials in crustacean muscle fibres. The Journal of physiology, 142(3) :516–543, 1958.
- Po Fatt et B Katz. The electrical properties of crustacean muscle fibres. The Journal of physiology, 120(1-2) :171–204, 1953.

- Serge Faumont, Thomas Boulin, Oliver Hobert, et Shawn R Lockery. Developmental regulation of whole cell capacitance and membrane current in identified interneurons in *c. elegans*. Journal of neurophysiology, 95(6) :3665–3673, 2006.
- Serge Faumont, Gary Rondeau, Tod R Thiele, Kristy J Lawton, Kathryn E McCormick, Matthew Sottile, Oliver Griesbeck, Ellie S Heckscher, William M Roberts, Chris Q Doe, et al. An image-free opto-mechanical system for creating virtual environments and imaging neuronal activity in freely moving *caenorhabditis elegans*. PloS one, 6(9) :e24666, 2011.
- Vitaliy Feoktistov et Stefan Janaqi. Generalization of the strategies in differential evolution. In 18th International Parallel and Distributed Processing Symposium, 2004. Proceedings., page 165. IEEE, 2004.
- Greg D Field et EJ Chichilnisky. Information processing in the primate retina : circuitry and coding. Annu. Rev. Neurosci., 30 :1–30, 2007.
- Richard FitzHugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. Biophysical journal, 1(6) :445, 1961.
- Jean-Pierre Francoise. Oscillations en biologie : analyse qualitative et modèles, volume 46. Springer Science & Business Media, 2005.
- Michael A Freed, Robert G Smith, et Peter Sterling. Rod bipolar array in the cat retina : Pattern of input from rods and gaba-accumulating amacrine cells. Journal of Comparative Neurology, 266(3) :445–455, 1987.
- W Otto Friesen. Neuronal control of leech swimming movements : interactions between cell 60 and previously described oscillator neurons. Journal of Comparative Physiology A, 156(2) : 231–242, 1985.
- Shangbang Gao et Mei Zhen. Action potentials drive body wall muscle contractions in *caenorhabditis elegans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(6) :2557–2562, 2011.
- Shana L Geffeney, Juan G Cueva, Dominique A Glauser, Joseph C Doll, Tim Hau-Chen Lee, Misty Montoya, Snetu Karania, Arman M Garakani, Beth L Pruitt, et Miriam B Goodman. Deg/enac but not trp channels are the major mechanoelectrical transduction channels in a *c. elegans* nociceptor. Neuron, 71(5) :845–857, 2011.
- Marie Gendrel, Emily G Atlas, et Oliver Hobert. A cellular and regulatory map of the gabaergic nervous system of *c. elegans*. Elife, 5 :e17686, 2016.
- Wulfram Gerstner, Werner M Kistler, Richard Naud, et Liam Paninski. Neuronal dynamics : From single neurons to networks and models of cognition. Cambridge University Press, 2014.
- Étienne Ghys. L’attracteur de lorenz : paradigme du chaos. Séminaire Poincaré, 14 :1–42, 2010.
- Francesco Giovannini, Beate Knauer, Motoharu Yoshida, et Laure Buhry. The can-in network : A biologically inspired model for self-sustained theta oscillations and memory maintenance in the hippocampus. Hippocampus, 27(4) :450–463, 2017.
- Michelle Girvan et Mark EJ Newman. Community structure in social and biological networks. Proceedings of the national academy of sciences, 99(12) :7821–7826, 2002.
- James Gleick. La théorie du chaos. Flammarion, 2008.
- Jean-Marc Goillard et Eve Marder. Ion channel degeneracy, variability, and covariation in neuron and circuit resilience. Annual review of neuroscience, 44, 2021.

- Miriam B Goodman, David H Hall, Leon Avery, et Shawn R Lockery. Active currents regulate sensitivity and dynamic range in *c. elegans* neurons. Neuron, 20(4) :763–772, 1998.
- Miriam B Goodman, Theodore H Lindsay, Shawn R Lockery, et Janet E Richmond. Electrophysiological methods for *caenorhabditis elegans* neurobiology. Methods in cell biology, 107 : 409–436, 2012.
- Andrew Gordus, Navin Pokala, Sagi Levy, Steven W Flavell, et Cornelia I Bargmann. Feedback from network states generates variability in a probabilistic olfactory circuit. Cell, 161(2) : 215–227, 2015.
- Nathan W Gouwens, Jim Berg, David Feng, Staci A Sorensen, Hongkui Zeng, Michael J Hawrylycz, Christof Koch, et Anton Arkhipov. Systematic generation of biophysically detailed models for diverse cortical neuron types. Nature communications, 9(1) :1–13, 2018.
- BONNIE Granzow, W OTTO Friesen, et WB Kristan. Physiological and morphological analysis of synaptic transmission between leech motor neurons. Journal of Neuroscience, 5(8) :2035–2050, 1985.
- Katherine Graubard. Synaptic transmission without action potentials : input-output properties of a nonspiking presynaptic neuron. Journal of Neurophysiology, 41(4) :1014–1025, 1978.
- Katherine Graubard, Jonathan A Raper, et Daniel K Hartline. Graded synaptic transmission between spiking neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences, 77(6) :3733–3735, 1980.
- Jesse M Gray, David S Karow, Hang Lu, Andy J Chang, Jennifer S Chang, Ronald E Ellis, Michael A Marletta, et Cornelia I Bargmann. Oxygen sensation and social feeding mediated by a *c. elegans* guanylate cyclase homologue. Nature, 430(6997) :317–322, 2004.
- John Guckenheimer et Philip Holmes. Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields, volume 42. Springer Science & Business Media, 2013.
- AC Guyton et JE Hall. The eye : II. Receptor and neural function of the retina. Netherlands : Elsevier, 2006.
- Elissa A Hallem et Paul W Sternberg. Acute carbon dioxide avoidance in *caenorhabditis elegans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(23) :8038–8043, 2008.
- Constance Hammond et Isabelle Virard. Neurophysiologie cellulaire 1 : Comment les neurones communiquent. MOOC, 2017.
- Anne C Hart, Shannon Sims, et Joshua M Kaplan. Synaptic code for sensory modalities revealed by *c. elegans* glr-1 glutamate receptor. Nature, 378(6552) :82–85, 1995.
- Brian Hassard. Bifurcation of periodic solutions of the hodgkin-huxley model for the squid giant axon. Journal of Theoretical Biology, 71(3) :401–420, 1978.
- Edward M Hedgecock et Richard L Russell. Normal and mutant thermotaxis in the nematode *caenorhabditis elegans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 72(10) :4061–4065, 1975.
- Michael Hendricks, Heonick Ha, Nicolas Maffey, et Yun Zhang. Compartmentalized calcium dynamics in a *c. elegans* interneuron encode head movement. Nature, 487(7405) :99–103, 2012.

- Hiroshi Hibino, Atsushi Inanobe, Kazuharu Furutani, Shingo Murakami, IAN Findlay, et Yoshihisa Kurachi. Inwardly rectifying potassium channels : their structure, function, and physiological roles. Physiological reviews, 90(1) :291–366, 2010.
- Claus-C Hilgetag, Gully APC Burns, Marc A O’Neill, Jack W Scannell, et Malcolm P Young. Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque and the cat. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences, 355(1393) :91–110, 2000.
- Bertil Hille et al. Ion channels of excitable membranes (sinauer, sunderland, ma), 2001.
- James L Hindmarsh et RM Rose. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. Proceedings of the Royal society of London. Series B. Biological sciences, 221(1222) :87–102, 1984.
- Alan L Hodgkin et Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of physiology, 117(4) :500–544, 1952.
- AJ Hudspeth, Mu Ming Poo, et Ann E Stuart. Passive signal propagation and membrane properties in median photoreceptors of the giant barnacle. The Journal of physiology, 272(1) : 25–43, 1977.
- Elisabetta Iavarone, Jane Yi, Ying Shi, Bas-Jan Zandt, Christian O’reilly, Werner Van Geit, Christian Rössert, Henry Markram, et Sean L Hill. Experimentally-constrained biophysical models of tonic and burst firing modes in thalamocortical neurons. PLOS Computational Biology, 15(5) :e1006753, 2019.
- Eugene M Izhikevich. Neural excitability, spiking and bursting. International journal of bifurcation and chaos, 10(06) :1171–1266, 2000.
- Eugene M Izhikevich. Resonate-and-fire neurons. Neural networks, 14(6-7) :883–894, 2001.
- Eugene M Izhikevich. Simple model of spiking neurons. IEEE Transactions on neural networks, 14(6) :1569–1572, 2003.
- Eugene M Izhikevich. Which model to use for cortical spiking neurons? IEEE transactions on neural networks, 15(5) :1063–1070, 2004.
- Eugene M Izhikevich. Dynamical systems in neuroscience. MIT press, 2007.
- Travis A Jarrell, Yi Wang, Adam E Bloniarz, Christopher A Brittin, Meng Xu, J Nichol Thomson, Donna G Albertson, David H Hall, et Scott W Emmons. The connectome of a decision-making neural network. science, 337(6093) :437–444, 2012.
- Eugene Jennifer Jin, Seungmee Park, Xiaohui Lyu, et Yishi Jin. Gap junctions : historical discoveries and new findings in the caenorhabditis elegans nervous system. Biology Open, 9 (8), 2020.
- Daniel Johnston. Wu sm-s (1995) foundations of cellular neurophysiology. Cambridge, Mass, 1995.
- Eric R Kandel, James H Schwartz, Thomas M Jessell, Steven Siegelbaum, A James Hudspeth, et Sarah Mack. Principles of neural science, volume 4. McGraw-hill New York, 2000.
- Saul Kato, Yifan Xu, Christine E Cho, LF Abbott, et Cornelia I Bargmann. Temporal responses of c. elegans chemosensory neurons are preserved in behavioral dynamics. Neuron, 81(3) : 616–628, 2014.

- Thomas B Kepler, LF Abbott, et Eve Marder. Reduction of conductance-based neuron models. Biological cybernetics, 66(5) :381–387, 1992.
- Vineet Khare, Xin Yao, et Kalyanmoy Deb. Performance scaling of multi-objective evolutionary algorithms. In International conference on evolutionary multi-criterion optimization, pages 376–390. Springer, 2003.
- Jimin Kim, William Leahy, et Eli Shlizerman. Neural interactome : Interactive simulation of a neuronal system. Frontiers in Computational Neuroscience, 13 :8, 2019.
- Koutarou D Kimura, Atsushi Miyawaki, Kunihiro Matsumoto, et Ikue Mori. The c. elegans thermosensory neuron afd responds to warming. Current Biology, 14(14) :1291–1295, 2004.
- Christof Koch. Biophysics of computation : information processing in single neurons. Oxford university press, 2004.
- Kristin Koch, Judith McLean, Ronen Segev, Michael A Freed, Michael J Berry II, Vijay Balasubramanian, et Peter Sterling. How much the eye tells the brain. Current Biology, 16(14) : 1428–1434, 2006.
- UT Koch, U Bässler, et M Brunner. Non-spiking neurons suppress fluctuations in small networks. Biological cybernetics, 62(1) :75–81, 1989.
- Nancy J Kopell, Howard J Gritton, Miles A Whittington, et Mark A Kramer. Beyond the connectome : the dynamo. Neuron, 83(6) :1319–1328, 2014.
- Atsushi Kuhara, Masatoshi Okumura, Tsubasa Kimata, Yoshinori Tanizawa, Ryo Takano, Koutarou D Kimura, Hitoshi Inada, Kunihiro Matsumoto, et Ikue Mori. Temperature sensing by an olfactory neuron in a circuit controlling behavior of c. elegans. Science, 320(5877) :803–807, 2008.
- James Kunert, Eli Shlizerman, et J Nathan Kutz. Low-dimensional functionality of complex network dynamics : Neurosensory integration in the caenorhabditis elegans connectome. Physical Review E, 89(5) :052805, 2014.
- James M Kunert, Joshua L Proctor, Steven L Brunton, et J Nathan Kutz. Spatiotemporal feedback and network structure drive and encode caenorhabditis elegans locomotion. PLoS computational biology, 13(1), 2017.
- Masahiro Kuramochi et Motomichi Doi. A computational model based on multi-regional calcium imaging represents the spatio-temporal dynamics in a caenorhabditis elegans sensory neuron. PLoS One, 12(1) :e0168415, 2017.
- Yuri A Kuznetsov. Elements of applied bifurcation theory, volume 112. Springer Science & Business Media, 2013.
- Henri Laborit. La nouvelle grille. 1974.
- Henri Laborit. Éloge de la fuite, volume 2. R. Laffont, 1976.
- Enrico Lanza, Silvia Di Angelantonio, Giorgio Gosti, Giancarlo Ruocco, et Viola Folli. A recurrent neural network model of c. elegans responses to aversive stimuli. Neurocomputing, 430 :1–13, 2021.
- Peter E Latham, BJ Richmond, PG Nelson, et S Nirenberg. Intrinsic dynamics in neuronal networks. i. theory. Journal of neurophysiology, 83(2) :808–827, 2000.

- G Laurent et M Burrows. Intersegmental interneurons can control the gain of reflexes in adjacent segments of the locust by their action on nonspiking local interneurons. Journal of Neuroscience, 9(9) :3030–3039, 1989a.
- Gilles Laurent et Malcolm Burrows. Distribution of intersegmental inputs to nonspiking local interneurons and motor neurons in the locust. Journal of Neuroscience, 9(9) :3019–3029, 1989b.
- Yann Le Cun. Quand la machine apprend : la révolution des neurones artificiels et de l'apprentissage profond. Odile Jacob, 2019.
- Johannes Lengler, Florian Jug, et Angelika Steger. Reliable neuronal systems : the importance of heterogeneity. PloS one, 8(12) :e80694, 2013.
- Chris Li. *Caenorhabditis elegans* nervous system. Encyclopedia of life science, 2001.
- Theodore H Lindsay, Tod R Thiele, et Shawn R Lockery. Optogenetic analysis of synaptic transmission in the central nervous system of the nematode *caenorhabditis elegans*. Nature communications, 2(1) :1–9, 2011.
- Gordon J Lithgow, Tiffany M White, Simon Melov, et Thomas E Johnson. Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress. Proceedings of the National Academy of Sciences, 92(16) :7540–7544, 1995.
- Ping Liu, Qian Ge, Bojun Chen, Lawrence Salkoff, Michael I Kotlikoff, et Zhao-Wen Wang. Genetic dissection of ion currents underlying all-or-none action potentials in *c. elegans* body-wall muscle cells. The Journal of physiology, 589(1) :101–117, 2011.
- Ping Liu, Bojun Chen, et Zhao-Wen Wang. Postsynaptic current bursts instruct action potential firing at a graded synapse. Nature communications, 4(1) :1–12, 2013.
- Ping Liu, Bojun Chen, et Zhao-Wen Wang. Slo-2 potassium channel is an important regulator of neurotransmitter release in *caenorhabditis elegans*. Nature communications, 5 :5155, 2014.
- Ping Liu, Bojun Chen, Roger Mailler, et Zhao-Wen Wang. Antidromic-rectifying gap junctions amplify chemical transmission at functionally mixed electrical-chemical synapses. Nature communications, 8 :14818, 2017.
- Ping Liu, Bojun Chen, et Zhao-Wen Wang. Gabaergic motor neurons bias locomotor decision-making in *c. elegans*. Nature communications, 11(1) :1–19, 2020.
- Qiang Liu, Gunther Höllopeter, et Erik M Jorgensen. Graded synaptic transmission at the *caenorhabditis elegans* neuromuscular junction. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(26) :10823–10828, 2009.
- Qiang Liu, Philip B Kidd, May Dobosiewicz, et Cornelia I Bargmann. *C. elegans* awa olfactory neurons fire calcium-mediated all-or-none action potentials. Cell, 175(1) :57–70, 2018.
- Shu Liu, Ekkehard Schulze, et Ralf Baumeister. Temperature-and touch-sensitive neurons couple *cng* and *trpv* channel activities to control heat avoidance in *caenorhabditis elegans*. PloS one, 7(3) :e32360, 2012.
- Shawn R Lockery, Miriam B Goodman, et Serge Faumont. First report of action potentials in a *c. elegans* neuron is premature. Nature neuroscience, 12(4) :365–366, 2009.
- SR Lockery et TJ Sejnowski. Distributed processing of sensory information in the leech. iii. a dynamical neural network model of the local bending reflex. Journal of Neuroscience, 12(10) :3877–3895, 1992.

- Michael London et Michael Häusser. Dendritic computation. Annu. Rev. Neurosci., 28 :503–532, 2005.
- Linjiao Luo, Nathan Cook, Vivek Venkatachalam, Luis A Martinez-Velazquez, Xiaodong Zhang, Ana C Calvo, Josh Hawk, Bronwyn L MacInnis, Michelle Frank, Jia Hong Ray Ng, et al. Bidirectional thermotaxis in *caenorhabditis elegans* is mediated by distinct sensorimotor strategies driven by the *afd* thermosensory neurons. Proceedings of the National Academy of Sciences, 111(7) :2776–2781, 2014.
- M Maama, B Ambrosio, et MA Aziz-Alaoui. Emergent properties in a v1 network of hodgkin-huxley neurons. arXiv preprint, 2020.
- Nateri K Madavan. Multiobjective optimization using a pareto differential evolution approach. In Proceedings of the 2002 Congress on Evolutionary Computation. CEC’02 (Cat. No. 02TH8600), volume 2, pages 1145–1150. IEEE, 2002.
- Thomas Maertens, Eckehard Schöll, Jorge Ruiz, et Philipp Hövel. Multilayer network analysis of *c. elegans* : Looking into the locomotory circuitry. Neurocomputing, 427 :238–261, 2021.
- Yair Manor, Farzan Nadim, LF Abbott, et Eve Marder. Temporal dynamics of graded synaptic transmission in the lobster stomatogastric ganglion. Journal of Neuroscience, 17(14) :5610–5621, 1997.
- Eve Marder et Dirk Bucher. Understanding circuit dynamics using the stomatogastric nervous system of lobsters and crabs. Annu. Rev. Physiol., 69 :291–316, 2007.
- Eve Marder et Adam L Taylor. Multiple models to capture the variability in biological neurons and networks. Nature neuroscience, 14(2) :133–138, 2011.
- Andres V Maricq, Erin Peckol, Monica Driscoll, et Cornelia I Bargmann. Mechanosensory signalling in *c. elegans* mediated by the *glr-1* glutamate receptor. Nature, 378(6552) :78–81, 1995.
- Milagros Marín, María José Sáez-Lara, Eduardo Ros, et Jesús A Garrido. Optimization of efficient neuron models with realistic firing dynamics. the case of the cerebellar granule cell. Frontiers in Cellular Neuroscience, 14 :161, 2020.
- Henry Markram. The blue brain project. Nature Reviews Neuroscience, 7(2) :153–160, 2006.
- Henry Markram. The human brain project. Scientific American, 306(6) :50–55, 2012.
- Henry Markram, Eilif Muller, Srikanth Ramaswamy, Michael W Reimann, Marwan Abdellah, Carlos Aguado Sanchez, Anastasia Ailamaki, Lidia Alonso-Nanclares, Nicolas Antille, Selim Arsever, et al. Reconstruction and simulation of neocortical microcircuitry. Cell, 163(2) :456–492, 2015.
- Stefano Masoli, Martina F Rizza, Martina Sgritta, Werner Van Geit, Felix Schürmann, et Egidio D’Angelo. Single neuron optimization as a basis for accurate biophysical modeling : the case of cerebellar granule cells. Frontiers in cellular neuroscience, 11 :71, 2017.
- Jerry E Mellem, Penelope J Brockie, David M Madsen, et Andres V Maricq. Action potentials contribute to neuronal signaling in *c. elegans*. Nature neuroscience, 11(8) :865, 2008.
- Martin Mendelson. Oscillator neurons in crustacean ganglia. Science, 171(3976) :1170–1173, 1971.

- David Meunier, Renaud Lambiotte, Alex Fornito, Karen Ersche, et Edward T Bullmore. Hierarchical modularity in human brain functional networks. Frontiers in neuroinformatics, 3 :37, 2009.
- Ikue Mori et Yasumi Ohshima. Neural regulation of thermotaxis in *caenorhabditis elegans*. Nature, 376(6538) :344–348, 1995.
- Catherine Morris et Harold Lecar. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. Biophysical journal, 35(1) :193–213, 1981.
- Junichi Nakai, Masamichi Ohkura, et Keiji Imoto. A high signal-to-noise ca²⁺ probe composed of a single green fluorescent protein. Nature biotechnology, 19(2) :137–141, 2001.
- Anusha Narayan, Gilles Laurent, et Paul W Sternberg. Transfer characteristics of a thermosensory synapse in *caenorhabditis elegans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(23) :9667–9672, 2011.
- Loïs Naudin, Nathalie Corson, MA Aziz-Alaoui, Juan Luis Jiménez Laredo, et Thibaut Démare. On the modeling of the three types of non-spiking neurons of the *caenorhabditis elegans*. International Journal of Neural Systems, page S012906572050063X, 2020.
- Loïs Naudin, Nathalie Corson, et MA Aziz-Alaoui. Mathematical analysis of three *Caenorhabditis elegans* non-spiking neuron models. arXiv, 2021a.
- Loïs Naudin, Juan Luis Jiménez Laredo, Nathalie Corson, Qiang Liu, et MA Aziz-Alaoui. Systematic generation of biophysically detailed non-spiking models with generalization capability for *C. elegans* neurons. arXiv, 2021b.
- Loïs Naudin, Juan Luis Jiménez Laredo, Nathalie Corson, Qiang Liu, et MA Aziz-Alaoui. Systematic generation of biophysically detailed non-spiking models with generalization capability for *C. elegans* neurons. arXiv, 2021c.
- Mark Newman. Networks : An Introduction. Oxford university press, 2010.
- Mark EJ Newman. Assortative mixing in networks. Physical review letters, 89(20) :208701, 2002.
- Mark EJ Newman. Detecting community structure in networks. The European physical journal B, 38(2) :321–330, 2004.
- Jeffrey P Nguyen, Frederick B Shipley, Ashley N Linder, George S Plummer, Mochi Liu, Sagar U Setru, Joshua W Shaevitz, et Andrew M Leifer. Whole-brain calcium imaging with cellular resolution in freely behaving *caenorhabditis elegans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113(8) :E1074–E1081, 2016.
- Martina Nicoletti, Alessandro Loppini, Letizia Chiodo, Viola Folli, Giancarlo Ruocco, et Simonetta Filippi. Biophysical modeling of *c. elegans* neurons : Single ion currents and whole-cell dynamics of *awcon* and *rmd*. PloS one, 14(7) :e0218738, 2019.
- Robert O’Hagan, Martin Chalfie, et Miriam B Goodman. The *mec-4* *deg/enac* channel of *caenorhabditis elegans* touch receptor neurons transduces mechanical signals. Nature neuroscience, 8(1) :43, 2005.
- Erick Olivares, Eduardo Izquierdo, et Randall Beer. A neuromechanical model of multiple network oscillators for forward locomotion in *c. elegans*. BioRxiv, page 710566, 2019.
- Hillel Ori, Eve Marder, et Shimon Marom. Cellular function given parametric variation in the hodgkin and huxley model of excitability. Proceedings of the National Academy of Sciences, 115(35) :E8211–E8218, 2018.

- Timothy O’Leary, Alexander C Sutton, et Eve Marder. Computational models in the age of large datasets. Current opinion in neurobiology, 32 :87–94, 2015.
- Krishnan Padmanabhan et Nathaniel N Urban. Intrinsic biophysical diversity decorrelates neuronal firing while increasing information content. Nature neuroscience, 13(10) :1276–1282, 2010.
- N Palli, S Azarm, P McCluskey, et R Sundararajan. An interactive multistage ε -inequality constraint method for multiple objectives decision making. Transactions of the ASME, Journal of Mechanical Design, 120(4) :678–686, 1998.
- Raj Kumar Pan, Nivedita Chatterjee, et Sitabhra Sinha. Mesoscopic organization reveals the constraints governing caenorhabditis elegans nervous system. PloS one, 5(2) :e9240, 2010.
- Vilfredo Pareto. Cours d’économie politique, volume 1. Librairie Droz, 1964.
- Laura Pereira, Paschalis Kratsios, Esther Serrano-Saiz, Hila Sheftel, Avi E Mayo, David H Hall, John G White, Brigitte LeBoeuf, L Rene Garcia, Uri Alon, et al. A cellular and regulatory map of the cholinergic nervous system of c. elegans. Elife, 4 :e12432, 2015.
- Antti Pettinen, Olli Yli-Harja, et Marja-Leena Linne. Comparison of automated parameter estimation methods for neuronal signaling networks. Neurocomputing, 69(10-12) :1371–1374, 2006.
- Antti Pettinen, Tiina Manninen, Olli Yli-Harja, Keijo Ruohonen, et Marja-Leena Linne. Estimation of neuronal signaling model parameters using deterministic and stochastic in silico training data : Evaluation of four parameter estimation methods. In 2007 IEEE International Workshop on Genomic Signal Processing and Statistics, pages 1–4. IEEE, 2007.
- Beverly J Piggott, Jie Liu, Zhaoyang Feng, Seth A Wescott, et XZ Shawn Xu. The neural circuits and synaptic mechanisms underlying motor initiation in c. elegans. Cell, 147(4) :922–933, 2011.
- Panayiota Poirazi et Athanasia Papoutsis. Illuminating dendritic function with computational models. Nature Reviews Neuroscience, pages 1–19, 2020.
- Thomas E Portegys. Training sensory–motor behavior in the connectome of an artificial c. elegans. Neurocomputing, 168 :128–134, 2015.
- Douglas S Portman. Neural networks mapped in both sexes of the worm, 2019.
- Robert Prevedel, Young-Gyu Yoon, Maximilian Hoffmann, Nikita Pak, Gordon Wetzstein, Saul Kato, Tina Schrödel, Ramesh Raskar, Manuel Zimmer, Edward S Boyden, et al. Simultaneous whole-animal 3d imaging of neuronal activity using light-field microscopy. Nature methods, 11(7) :727–730, 2014.
- Weiyi Qian et al. Adaptive differential evolution algorithm for multiobjective optimization problems. Applied Mathematics and Computation, 201(1-2) :431–440, 2008.
- David M Raizen et Leon Avery. Electrical activity and behavior in the pharynx of caenorhabditis elegans. Neuron, 12(3) :483–495, 1994.
- Joshua I Raji et Christopher J Potter. The number of neurons in drosophila and mosquito brains. Plos one, 16(5) :e0250381, 2021.
- Franciszek Rakowski, Jagan Srinivasan, Paul W Sternberg, et Jan Karbowski. Synaptic polarity of the interneuron circuit controlling c. elegans locomotion. Frontiers in computational neuroscience, 7 :128, 2013.

- Daniel Ramot, Bronwyn L MacInnis, et Miriam B Goodman. Bidirectional temperature-sensing by a single thermosensory neuron in *c. elegans*. Nature neuroscience, 11(8) :908, 2008.
- Patricia Revest et Alan Longstaff. Neurobiologie moléculaire. 2000.
- John Rinzel. On repetitive activity in nerve. In Federation proceedings, volume 37, pages 2793–2802, 1978.
- Giacomo Rizzolatti et Corrado Sinigaglia. Neurones miroirs (Les). Odile Jacob, 2008.
- Alan Roberts et Brian MH Bush. Neurones without impulses : their significance for vertebrate and invertebrate nervous systems, volume 6. Cambridge University Press, 1981.
- Tea Robič et Bogdan Filipič. Differential evolution for multiobjective optimization. In International conference on evolutionary multi-criterion optimization, pages 520–533. Springer, 2005.
- RM Rose et JL Hindmarsh. The assembly of ionic currents in a thalamic neuron i. the three-dimensional model. Proceedings of the Royal Society of London. B. Biological Sciences, 237 (1288) :267–288, 1989.
- Kaesar M Sabrin, Yongbin Wei, Martijn Pieter van den Heuvel, et Constantine Dovrolis. The hourglass organization of the *caenorhabditis elegans* connectome. PLoS computational biology, 16(2) :e1007526, 2020.
- Indrajit Saha, Ujjwal Maulik, et Dariusz Plewczynski. A new multi-objective technique for differential fuzzy clustering. Applied Soft Computing, 11(2) :2765–2776, 2011.
- Indrajit Saha, Ujjwal Maullik, Michal Łukasik, et Dariusz Plewczynski. Multiobjective differential evolution : a comparative study on benchmark problems. In Man-Machine Interactions 3, pages 529–536. Springer, 2014.
- Kazumi Sakata et Ryuzo Shingai. Neural network model to generate head swing in locomotion of *caenorhabditis elegans*. Network : Computation in Neural Systems, 15(3) :199–216, 2004.
- Lawrence B Salkoff, Aguan Wei, Beravan Baban, Alice Butler, Gloria L Fawcett, Gonzalo Ferreira, et Celia M Santi. Potassium channels in *c. elegans*. 2005.
- Gopal P Sarma, Chee Wai Lee, Tom Portegys, Vahid Ghayoomie, Travis Jacobs, Bradly Alicea, Matteo Cantarelli, Michael Currie, Richard C Gerkin, Shane Gingell, et al. Openworm : overview and recent advances in integrative biological simulation of *caenorhabditis elegans*. Philosophical Transactions of the Royal Society B, 373(1758) :20170382, 2018.
- Gabriella Saro, Andrei-Stefan Lia, Saurabh Thapliyal, Filipe Marques, Karl Emanuel Busch, et Dominique A Glauser. Specific ion channels control sensory gain, sensitivity, and kinetics in a tonic thermoreceptor. Cell reports, 30(2) :397–408, 2020.
- Rahul Sarpeshkar. Analog versus digital : extrapolating from electronics to neurobiology. Neural computation, 10(7) :1601–1638, 1998.
- David B Sattelle et Steven D Buckingham. Invertebrate studies and their ongoing contributions to neuroscience. Invertebrate Neuroscience, 6(1) :1–3, 2006.
- Tina Schrödel, Robert Prevedel, Karin Aumayr, Manuel Zimmer, et Alipasha Vaziri. Brain-wide 3d imaging of neuronal activity in *caenorhabditis elegans* with sculpted light. Nature methods, 10(10) :1013–1020, 2013.

- Idan Segev, James W. Fleshman, et Robert E. Burke. Compartmental Models of Complex Neurons, page 63–96. MIT Press, 1989.
- Allen I Selverston. Are central pattern generators understandable? Behavioral and Brain Sciences, 3(4) :535–540, 1980.
- Allen I Selverston, David F Russell, John P Miller, et David G King. The stomatogastric nervous system : structure and function of a small neural network. Progress in neurobiology, 7 :215–289, 1976.
- Esther Serrano-Saiz, Richard J Poole, Terry Felton, Feifan Zhang, Estanislá Daniel De La Cruz, et Oliver Hobert. Modular control of glutamatergic neuronal identity in *c. elegans* by distinct homeodomain proteins. Cell, 155(3) :659–673, 2013.
- Maoz Shamir et Haim Sompolinsky. Implications of neuronal diversity on population coding. Neural computation, 18(8) :1951–1986, 2006.
- Kfir Sharabi, Anat Hurwitz, Amos J Simon, Greg J Beitel, Richard I Morimoto, Gideon Rechavi, Jacob I Sznajder, et Yosef Gruenbaum. Elevated co_2 levels affect development, motility, and fertility and extend life span in *caenorhabditis elegans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(10) :4024–4029, 2009.
- Boris Shtonda et Leon Avery. *Cca-1*, *egl-19* and *exp-2* currents shape action potentials in the *caenorhabditis elegans* pharynx. Journal of Experimental Biology, 208(11) :2177–2190, 2005.
- Yuan Shui, Ping Liu, Haiying Zhan, Bojun Chen, et Zhao-Wen Wang. Molecular basis of junctional current rectification at an electrical synapse. Science advances, 6(27) :eabb3076, 2020.
- Aakanksha Singhvi et Shai Shaham. Glia-neuron interactions in *caenorhabditis elegans*. Annual review of neuroscience, 42 :149–168, 2019.
- Gregory D Smith, Charles L Cox, S Murray Sherman, et John Rinzel. Fourier analysis of sinusoidally driven thalamocortical relay neurons and a minimal integrate-and-fire-or-burst model. Journal of neurophysiology, 83(1) :588–610, 2000.
- Rainer Storn et Kenneth Price. Differential evolution—a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. Journal of global optimization, 11(4) :341–359, 1997.
- J Sulston, M Dew, et S Brenner. Dopaminergic neurons in the nematode *caenorhabditis elegans*. Journal of Comparative Neurology, 163(2) :215–226, 1975.
- Balázs Szigeti, Padraig Gleeson, Michael Vella, Sergey Khayrulin, Andrey Palyanov, Jim Honkanson, Michael Currie, Matteo Cantarelli, Giovanni Idili, et Stephen Larson. Openworm : an open-science approach to modeling *caenorhabditis elegans*. Frontiers in computational neuroscience, 8 :137, 2014.
- Emma K Towlson, Petra E Vértés, Sebastian E Ahnert, William R Schafer, et Edward T Bullmore. The rich club of the *c. elegans* neuronal connectome. Journal of Neuroscience, 33(15) :6380–6387, 2013.
- Danièle Tritesch, Dominique Chesnoy-Marchais, et Anne Feltz. Physiologie du neurone. Wolters Kluwer France, 1999.
- William C Troy. The bifurcation of periodic solutions in the hodgkin-huxley equations. Quarterly of Applied Mathematics, 36(1) :73–83, 1978.
- Yoshihiko Tsukamoto, Katsuko Morigiwa, Mika Ueda, et Peter Sterling. Microcircuits for night vision in mouse retina. Journal of Neuroscience, 21(21) :8616–8623, 2001.

- Mamoru Usuyama, Chisato Ushida, et Ryuzo Shingai. A model of the intracellular response of an olfactory neuron in *caenorhabditis elegans* to odor stimulation. PLoS One, 7(8) :e42907, 2012.
- Martijn P Van Den Heuvel et Olaf Sporns. Rich-club organization of the human connectome. Journal of Neuroscience, 31(44) :15775–15786, 2011.
- JH Van Hateren et SB Laughlin. Membrane parameters, signal transmission, and the design of a graded potential neuron. Journal of Comparative Physiology A, 166(4) :437–448, 1990.
- WAYNE A Van Voorhies et SAMUEL Ward. Broad oxygen tolerance in the nematode *caenorhabditis elegans*. Journal of Experimental Biology, 203(16) :2467–2478, 2000.
- Michael C Vanier et James M Bower. A comparative survey of automated parameter-search methods for compartmental neural models. Journal of computational neuroscience, 7(2) : 149–171, 1999.
- Lav R Varshney, Beth L Chen, Eric Paniagua, David H Hall, et Dmitri B Chklovskii. Structural properties of the *caenorhabditis elegans* neuronal network. PLoS Comput Biol, 7(2) :e1001066, 2011.
- Siva Venkadesh, Alexander O Komendantov, Stanislav Listopad, Eric O Scott, Kenneth De Jong, Jeffrey L Krichmar, et Giorgio A Ascoli. Evolving simple models of diverse intrinsic dynamics in hippocampal neuron types. Frontiers in neuroinformatics, 12 :8, 2018.
- Vivek Venkatachalam, Ni Ji, Xian Wang, Christopher Clark, James Kameron Mitchell, Mason Klein, Christopher J Tabone, Jeremy Florman, Hongfei Ji, Joel Greenwood, et al. Pan-neuronal imaging in roaming *caenorhabditis elegans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113(8) :E1082–E1088, 2016.
- Dong Wang, Damien O’Halloran, et Miriam B Goodman. Gcy-8, pde-2, and ncs-1 are critical elements of the cgmp-dependent thermotransduction cascade in the *afd* neurons responsible for *c. elegans* thermotaxis. Journal of General Physiology, 142(4) :437–449, 2013.
- Du-Juan Wang, Feng Liu, et Yaochu Jin. A multi-objective evolutionary algorithm guided by directed search for dynamic scheduling. Computers and Operations Research, 79 :279–290, 2017.
- Lolin T Wang-Bennett et Raymon M Glantz. The functional organization of the crayfish lamina ganglionaris. Journal of Comparative Physiology A, 161(1) :131–145, 1987.
- Alex Ward, Jie Liu, Zhaoyang Feng, et XZ Shawn Xu. Light-sensitive neurons and channels mediate phototaxis in *c. elegans*. Nature neuroscience, 11(8) :916–922, 2008.
- Samuel Ward. Chemotaxis by the nematode *caenorhabditis elegans* : identification of attractants and analysis of the response by use of mutants. Proceedings of the National Academy of Sciences, 70(3) :817–821, 1973.
- Sara M Wasserman, Matthew Beverly, Harold W Bell, et Piali Sengupta. Regulation of response properties and operating range of the *afd* thermosensory neurons by cgmp signaling. Current Biology, 21(5) :353–362, 2011.
- Heinz Wässle. Parallel processing in the mammalian retina. Nature Reviews Neuroscience, 5 (10) :747–757, 2004.
- Duncan J Watts et Steven H Strogatz. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. nature, 393(6684) :440–442, 1998.

- Christina M Weaver et Susan L Wearne. The role of action potential shape and parameter constraints in optimization of compartment models. Neurocomputing, 69(10-12) :1053–1057, 2006.
- Frank Weber, Stefan Theers, Dirk Surmann, Uwe Ligges, et Claus Weihs. Sensitivity analysis of ordinary differential equation models. 2018.
- A Wei, T Jegla, et Lawrence Salkoff. Eight potassium channel families revealed by the c. elegans genome project. Neuropharmacology, 35(7) :805–829, 1996.
- Frank S Werblin et John E Dowling. Organization of the retina of the mudpuppy, necturus maculosus. ii. intracellular recording. Journal of neurophysiology, 32(3) :339–355, 1969.
- Ralf Wessel, William B Kristan, et David Kleinfeld. Supralinear summation of synaptic inputs by an invertebrate neuron : dendritic gain is mediated by an “inward rectifier” k^+ current. Journal of Neuroscience, 19(14) :5875–5888, 1999.
- John G White, Eileen Southgate, J Nichol Thomson, et Sydney Brenner. The structure of the nervous system of the nematode caenorhabditis elegans. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 314(1165) :1–340, 1986.
- Stephen R Wicks, Chris J Roehrig, et Catharine H Rankin. A dynamic network simulation of the nematode tap withdrawal circuit : predictions concerning synaptic function using behavioral criteria. Journal of Neuroscience, 16(12) :4017–4031, 1996.
- Stephen Wiggins, Stephen Wiggins, et Martin Golubitsky. Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos, volume 2. Springer, 1990.
- Frank Wilcoxon. Individual comparisons by ranking methods. In Breakthroughs in statistics, pages 196–202. Springer, 1992.
- A. H Williams, T. O’Leary, et E. Marder. Homeostatic Regulation of Neuronal Excitability. Scholarpedia, 8(1) :1656, 2013.
- JT Williams, RA North, et T Tokimasa. Inward rectification of resting and opiate-activated potassium currents in rat locus coeruleus neurons. Journal of Neuroscience, 8(11) :4299–4306, 1988.
- Allan R Willms, Deborah J Baro, Ronald M Harris-Warrick, et John Guckenheimer. An improved parameter estimation method for hodgkin-huxley models. Journal of computational neuroscience, 6(2) :145–168, 1999.
- Knut M Wittkowski. Friedman-type statistics and consistent multiple comparisons for unbalanced designs with missing data. Journal of the American Statistical Association, 83(404) : 1163–1170, 1988.
- Andrew P Wojtovich, Peter DiStefano, Teresa Sherman, Paul S Brookes, et Keith Nehrke. Mitochondrial atp-sensitive potassium channel activity and hypoxic preconditioning are independent of an inwardly rectifying potassium channel subunit in caenorhabditis elegans. FEBS letters, 586(4) :428–434, 2012.
- Feng Xue, Arthur C Sanderson, et Robert J Graves. Pareto-based multi-objective differential evolution. In The 2003 Congress on Evolutionary Computation, 2003. CEC’03., volume 2, pages 862–869. IEEE, 2003.
- Yun Zhang, Hang Lu, et Cornelia I Bargmann. Pathogenic bacteria induce aversive olfactory learning in caenorhabditis elegans. Nature, 438(7065) :179–184, 2005.

- Maohua Zheng, Pengxiu Cao, Jiong Yang, XZ Shawn Xu, et Zhaoyang Feng. Calcium imaging of multiple neurons in freely behaving *c. elegans*. Journal of neuroscience methods, 206(1) : 78–82, 2012.
- Yi Zheng, Jerry E Mellem, Penelope J Brockie, David M Madsen, et Andres V Maricq. Sol-1 is a cub-domain protein required for glr-1 glutamate receptor function in *c. elegans*. Nature, 427 (6973) :451–457, 2004.
- Shi Zhou et Raúl J Mondragón. The rich-club phenomenon in the internet topology. IEEE communications letters, 8(3) :180–182, 2004.
- Wenjuan Zou, Jiajun Fu, Haining Zhang, Kang Du, Wenming Huang, Junwei Yu, Shitian Li, Yuedan Fan, Howard A Baylis, Shangbang Gao, et al. Decoding the intensity of sensory input by two glutamate receptors in one *c. elegans* interneuron. Nature Communications, 9(1) :1–12, 2018.