

Modélisation des neurones *non-spikings* : *C. elegans* et la rétine

Loïs Naudin

Laboratoire Lorrain de Recherche en Informatique et ses Applications
Université Lorraine, CNRS
Nancy, France

Nantes
Novembre 2022

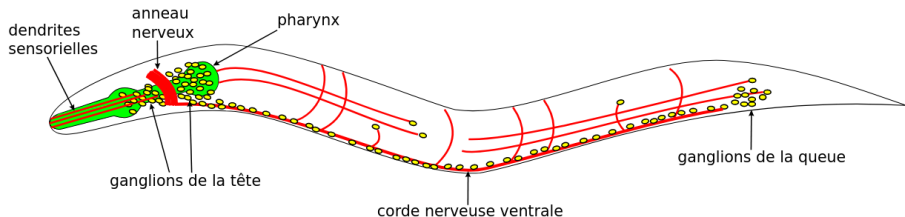


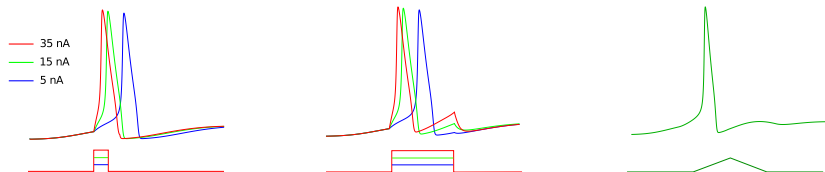
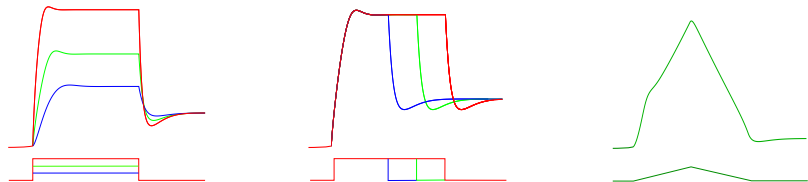
Une question cruciale en neuroscience

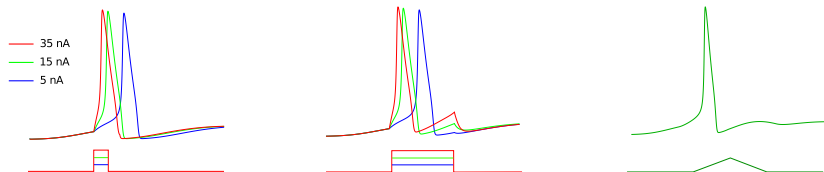
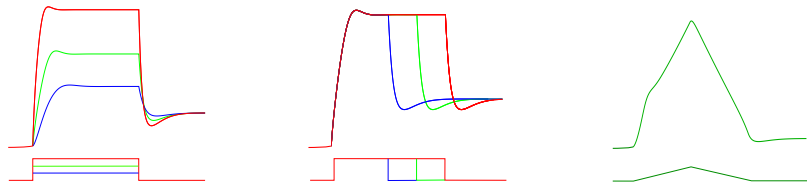
Comment les systèmes nerveux fonctionnent pour produire un comportement ?

Un organisme modèle : le nématode *C. elegans*

- 302 neurones et environ 7000 connexions synaptiques
- Deux systèmes nerveux essentiellement indépendants :
 - 1 petit système nerveux du *pharynx* (20 neurones) : pompage de la nourriture
 - 2 grand système nerveux *somatique* (282 neurones) : assure l'ensemble des fonctions restantes de l'organisme

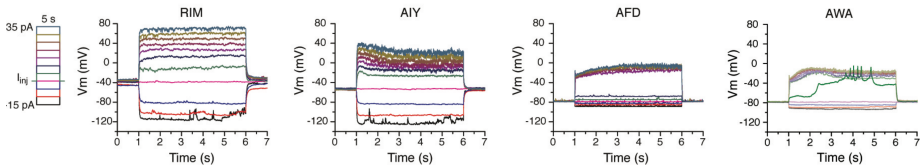


Neurones *spikings* (potentiels d'actions)Neurones *non-spikings* (potentiels gradués)

Neurones *spikings* (potentiels d'actions)Neurones *non-spikings* (potentiels gradués)Particularités du système nerveux de *C. elegans*

- 👉 Neurones majoritairement *non-spikings*
- 👉 Un neurone *spiking* à ce jour : AWA

Diversité neuronale actuelle de *C. elegans* (Liu et al., 2018)

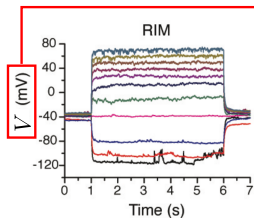


Challenge actuel (Sarma et al., 2018)

Construire des modèles à base de conductance qui reproduisent la dynamique des neurones de *C. elegans*.

Obstacle

Manque d'information biophysique sur les canaux ioniques des neurones de *C. elegans*.

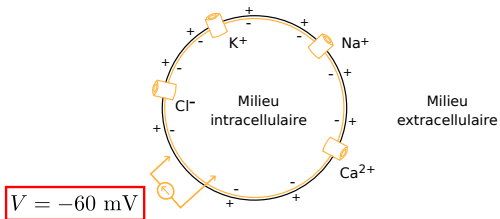


$$V = V_i - V_e$$

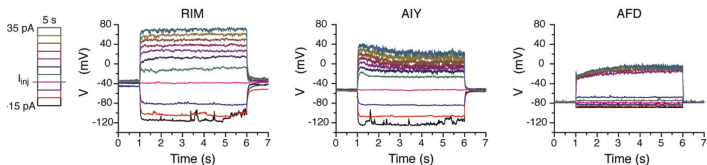
V : potentiel membranaire

V_i : potentiel intracellulaire

V_e : potentiel extracellulaire



- 1 Modélisation à base de conductance de la diversité neuronale *non-spiking* de *C. elegans*
- 2 Capacité de généralisation des modèles à base de conductance *non-spiking*



Modèle à base de conductance

$$C \frac{dV}{dt} = I - \sum_{ion} I_{ion} \quad (\text{loi de kirchhoff}) \quad (1)$$

- V est le potentiel membranaire
- C est la capacitance
- I est un courant d'injection
- $\sum_{ion} I_{ion}$ est le courant total circulant à travers la membrane

Question

Comment déterminer les courants I_{ion} impliqués dans l'équation (1) pour modéliser les neurones *non-spiking* RIM, AIY et AFD ?

Première sélection des courants potentiellement présents

- 👉 Évidences génétiques
- 👉 Évidences expérimentales
- 👉 Intuitions biologiques

- 1 Courant potassique à rectification entrante I_{Kir}
- 2 Courant de fuite chlorure I_L
- 3 Courant calcique I_{Ca} ($I_{Ca,t}$ ou $I_{Ca,p}$)
- 4 Courant potassique I_K ($I_{K,t}$ ou $I_{K,p}$)

Première sélection des courants potentiellement présents

- 👉 Évidences génétiques
- 👉 Évidences expérimentales
- 👉 Intuitions biologiques

- 1 Courant potassique à rectification entrante I_{Kir}
- 2 Courant de fuite chlorure I_L
- 3 Courant calcique I_{Ca} ($I_{Ca,t}$ ou $I_{Ca,p}$)
- 4 Courant potassique I_K ($I_{K,t}$ ou $I_{K,p}$)

Liste des modèles possibles pour chacun des neurones

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

Objectif

Déterminer le modèle le plus adapté à l'électrophysiologie de chacun des neurones
 → basé sur l'estimation des paramètres des modèles

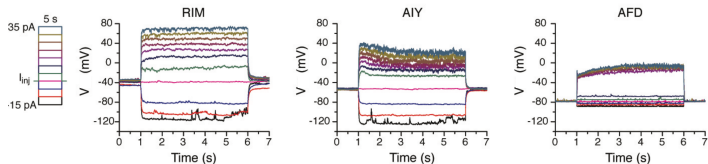
Exemple de modèle : $I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$

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

- m_{ion}, h_{ion} = variable d'activation et d'inactivation
- $\theta = [g_{Ca} \ g_{Kir} \ g_K \ g_L \ E_{Ca} \ E_K \ E_L \ V_{1/2}^{m_{Ca}} \ V_{1/2}^{h_{Kir}} \ V_{1/2}^{m_K} \ V_{1/2}^{h_K} \ k_{m_{Ca}} \ k_{h_{Kir}} \ k_{m_K} \ k_{h_K} \ \tau_{m_{Ca}} \ \tau_{m_K} \ \tau_{h_K} \ m_{Ca}^0 \ m_K^0 \ h_K^0 \ C]$

Fonction coût : Mean Square Error (MSE)

$$MSE(\theta) = \frac{1}{N} \sum_t \sum_I \left(V_{exp}(I, t) - V_{est}^\theta(I, t) \right)^2$$



Quel algorithme utiliser ?

→ Algorithme à évolution différentielle (Storn et Price, 1997)

Procédure pour sélectionner un modèle

- **Étape 1 : Estimation des paramètres.**
 - Algorithme à évolution différentielle ($\times 50$) pour chacun des modèles
- **Étape 2 : Classement des modèles.**
 - Test de Wittkowski
- **Étape 3 : Sélection d'un modèle.**
 - Sélection du modèle ayant le meilleur classement préférentiellement
 - Si aucune différence statistique \rightarrow *peak performance*

Sélection du modèle

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)
$I_{Ca,t} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$	/	1.2 ^(63.3)	/
$I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,t} + I_L$	1.6 ^(59.5)	/	2.3 ^(15.0)
$I_{Ca,p} + I_{Kir} + I_{K,p} + I_L$	/	3.3 ^{(72.3)*}	/

Table – Score du test de Wittkowski pour chacun des modèles

Simulations modèles sélectionnés vs. données expérimentales

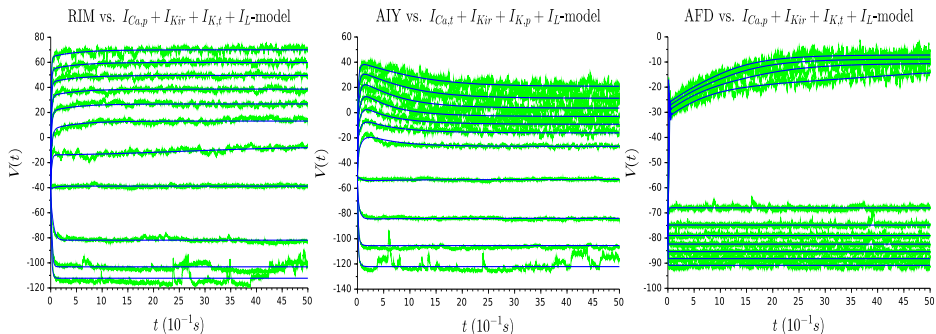


Figure – Évolution du potentiel membranaire pour une série de courant d'injections de -15 pA à 35 pA par pas de 5 pA.

Naudin *et al.*, *On the Modeling of the Three Types of Non-Spiking Neurons of the Caenorhabditis elegans*. International Journal of Neural Systems, 2021.

- 1 Modélisation à base de conductance de la diversité neuronale *non-spiking* de *C. elegans*
- 2 Capacité de généralisation des modèles à base de conductance *non-spikings*

Optimisation mono-objectif et capacité de généralisation

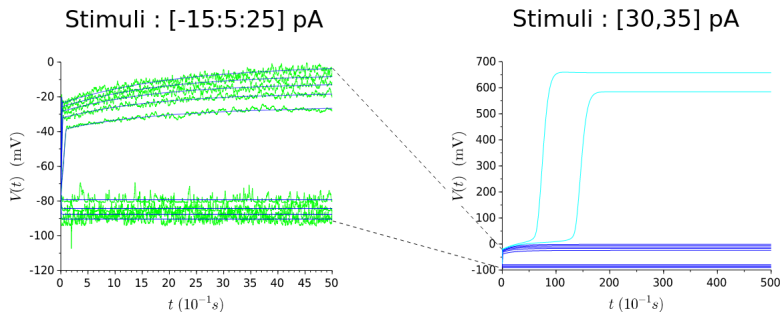


Figure – Manque de capacité de généralisation du modèle AFD

Challenge

Comment doter les modèles à base de conductance *non-spikings* d'une capacité de généralisation ?

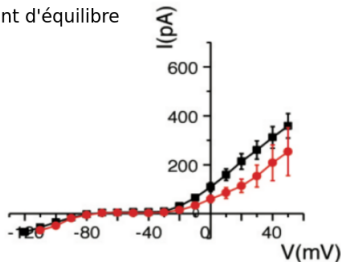
Structure de bifurcations

La capturer, c'est s'assurer l'équivalence entre le comportement macroscopique qualitatif du modèle et du neurone (Izhikevich, 2007).

Détermination de la structure de bifurcation d'un neurone *non-spiking*

📌 Courant d'équilibre $V \mapsto I_{\infty}(V)$ (steady-state current)

—●— Courant d'équilibre



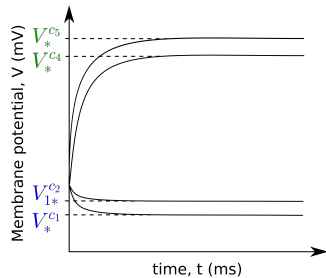
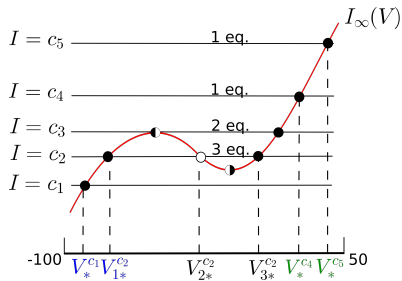
Courant d'équilibre du modèle AFD

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

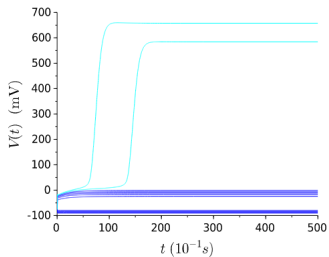
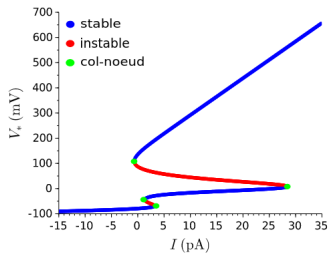
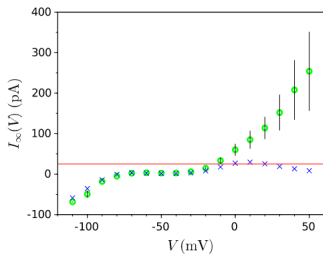
Équilibres des variables d'activations m_{Ca} et m_K : $m_{Ca*} = m_{Ca\infty}(V)$ et $m_{K*} = m_{K\infty}(V)$

$$\Rightarrow \underbrace{\underbrace{g_{Ca} m_{Ca\infty}(V)(V - E_{Ca})}_{I_{Ca\infty}(V)} + \underbrace{g_K m_{K\infty}(V) h_{K\infty}(V)(V - E_K)}_{I_{K\infty}(V)} + \underbrace{g_{Kir} h_{Kir\infty}(V)(V - E_K)}_{I_{Kir}(V)} + \underbrace{g_L (V - E_L)}_{I_L(V)}}_{I_\infty(V)} = I$$

👉 La valeur du potentiel membranaire à l'équilibre, notée V_* , vérifie $I_\infty(V_*) = I$



Structure de bifurcation du modèle AFD



Deux objectifs

- Potentiels membranaires : qualité de la réponse neuronale
- Courant d'équilibre : qualité de la capacité de généralisation

Optimisation multi-objectif

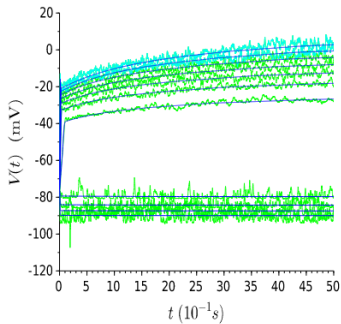
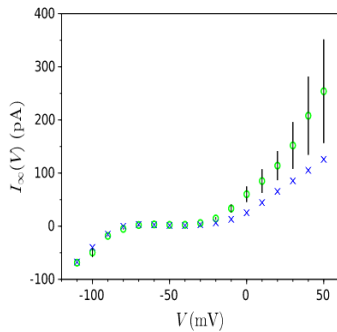
- Algorithme à évolution différentielle multi-objectif *DEMO/rand/best/biased*
- Processus de prise décision pour sélectionner une solution

Processus de prise de décision automatisé (4 étapes)

1 Trois ensembles

Ensemble d'entraînement	Ensemble de validation	Ensemble de test
<ul style="list-style-type: none"> • Stimuli allant de -15 pA à 25 pA. • Courant d'équilibre total I_{∞}. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulus de 30 pA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulus de 35 pA.

- 2 Lancement du *DEMO/rand/best/biased* ($10\times$) sur l'ensemble d'entraînement
- 3 Élimination des solutions n'admettant pas une structure de bifurcation adéquate
 - neurones "linéaires" : I_{∞} strictement monotone
 - neurones bistables : I_{∞} en \mathcal{N}
- 4 Sélection de la meilleure solution pour l'ensemble de validation

Résultat optimisation multi-objectif *DEMO/rand/best/biased*

Naudin et al., *Systematic generation of biophysically detailed models with generalization capability for non-spiking neurons*. Plos One, 2022.