

Plan

Après-midi : Des réseaux qui oscillent de manière dynamique

3) Neurosciences computationnelles

Le neurone comme un intégrateur

Taux de décharge

Exemple : le Nobel sur les neurones de l'orientation spatiale

Oscillation et synchronisation neuronale

Cartographier notre connectome

Modéliser le cerveau : The Blue Brain Project

L'organisation en colonnes dans le cortex : plus complexe qu'on croyait

Connectome : différentes approches à différentes échelles

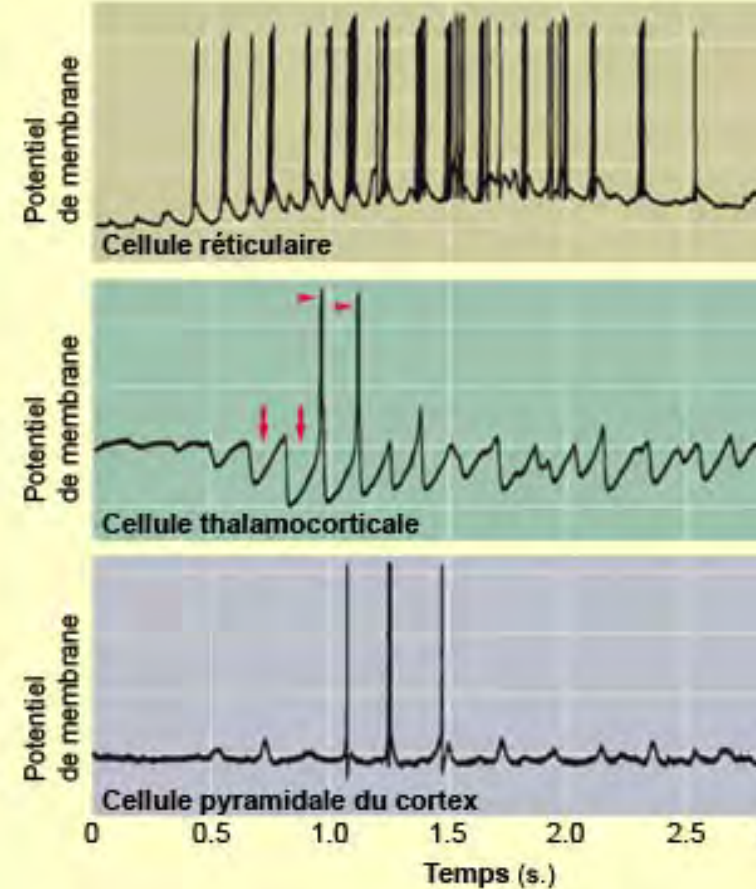
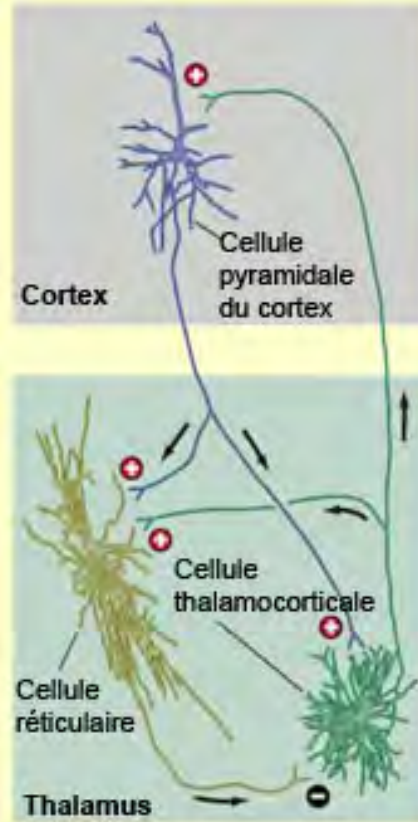
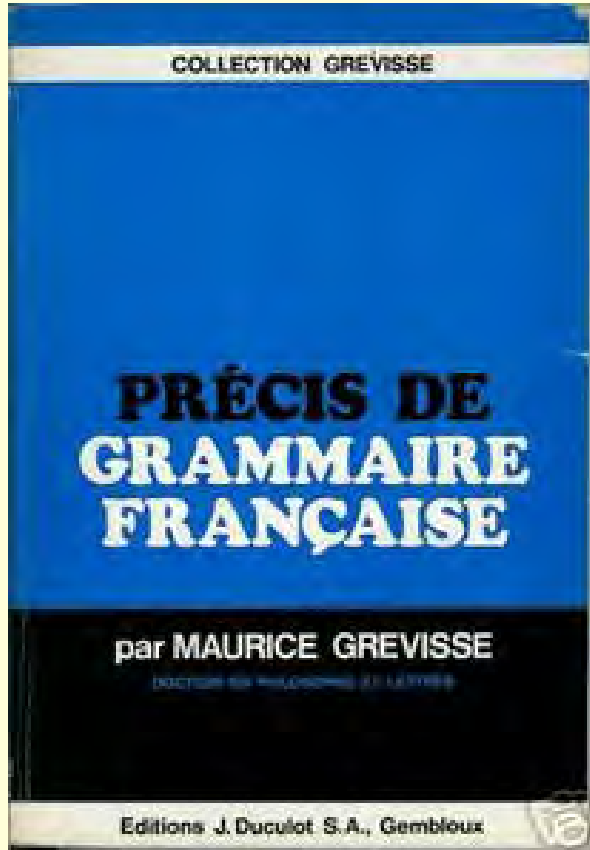
- IRM de diffusion

- Cartographier les réseaux fonctionnels

L'organisation générale de nos réseaux cérébraux

[si on a le temps : - De nouveaux mécanismes d'intégration
- L'optogénétique]

Intégration neuronale



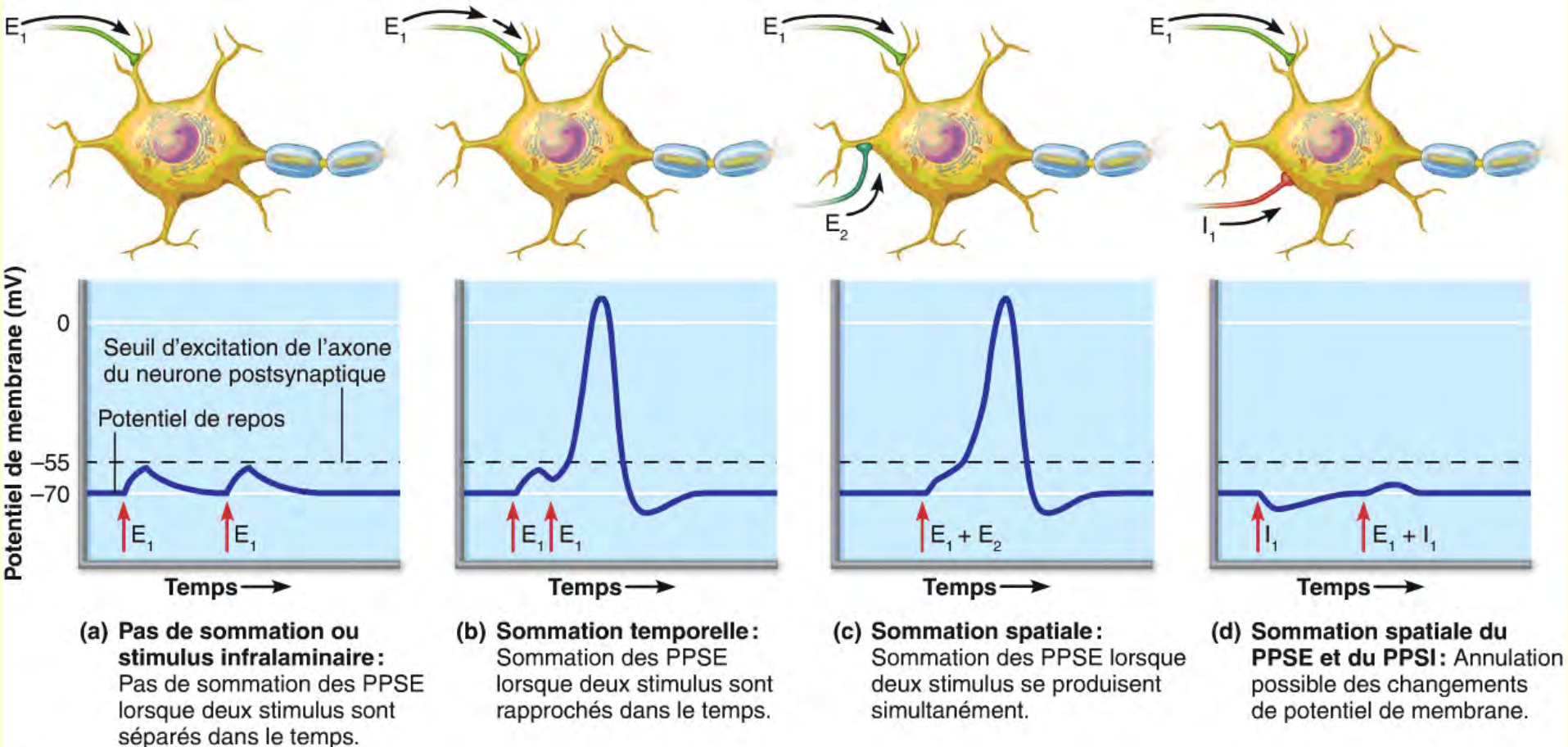
*« Le fait qu'une cellule vivante se soit adaptée en une structure capable de recevoir et **d'intégrer** des données, de **prendre des décisions** fondées sur ces données, et **d'envoyer des signaux** aux autres cellules en fonction du résultat de cette intégration est un exploit remarquable de l'évolution. »*

"The adaptation of a biological cell into a structure capable of receiving and integrating input, making a decision based on that input, and signaling other cells depending on the outcome of that decision is a remarkable feat of evolution. »

<http://m.cacm.acm.org/magazines/2011/8/114944-cognitive-computing/fulltext>

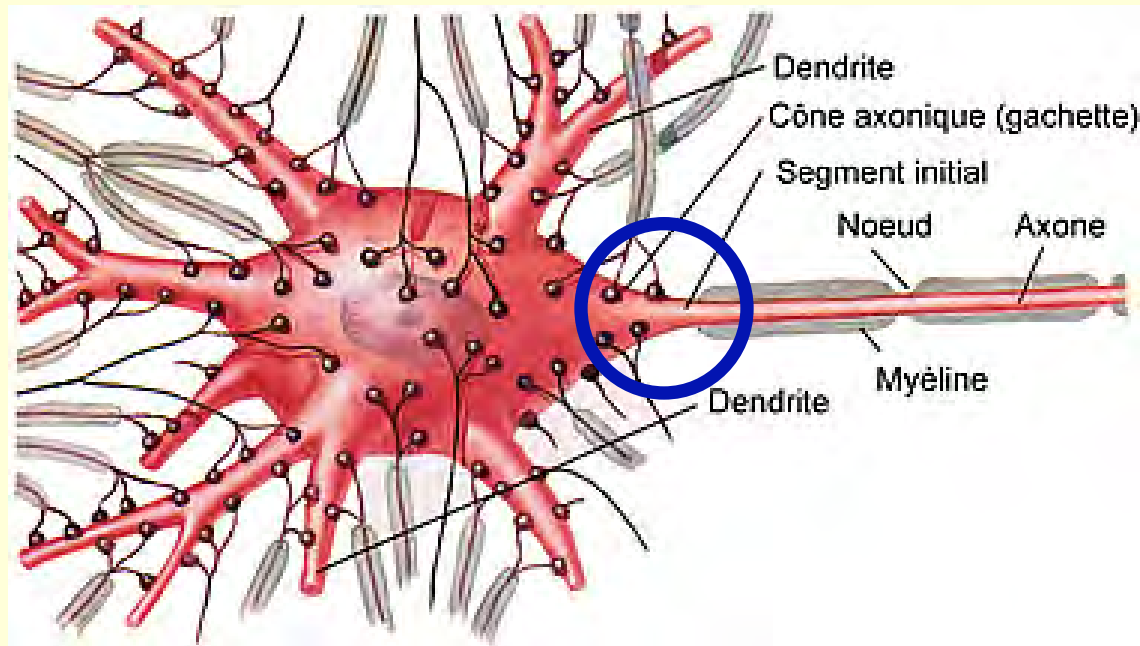
Dharmendra S. Modha, Rajagopal Ananthanarayanan, Steven K. Esser, Anthony Ndirango, Anthony J. Sherbondy, Raghavendra Singh
Communications of the ACM, Vol. 54 No. 8, Pages 62-71 (2011)

« Le fait qu'une cellule vivante se soit adaptée en une structure capable de recevoir et **d'intégrer** des données, de **prendre des décisions** fondées sur ces données, et **d'envoyer des signaux** aux autres cellules en fonction du résultat de cette intégration est un exploit remarquable de l'évolution. »



*« Le fait qu'une cellule vivante se soit adaptée en une structure capable de recevoir et **d'intégrer** des données, de **prendre des décisions** fondées sur ces données, et **d'envoyer des signaux** aux autres cellules en fonction du résultat de cette intégration est un exploit remarquable de l'évolution. »*

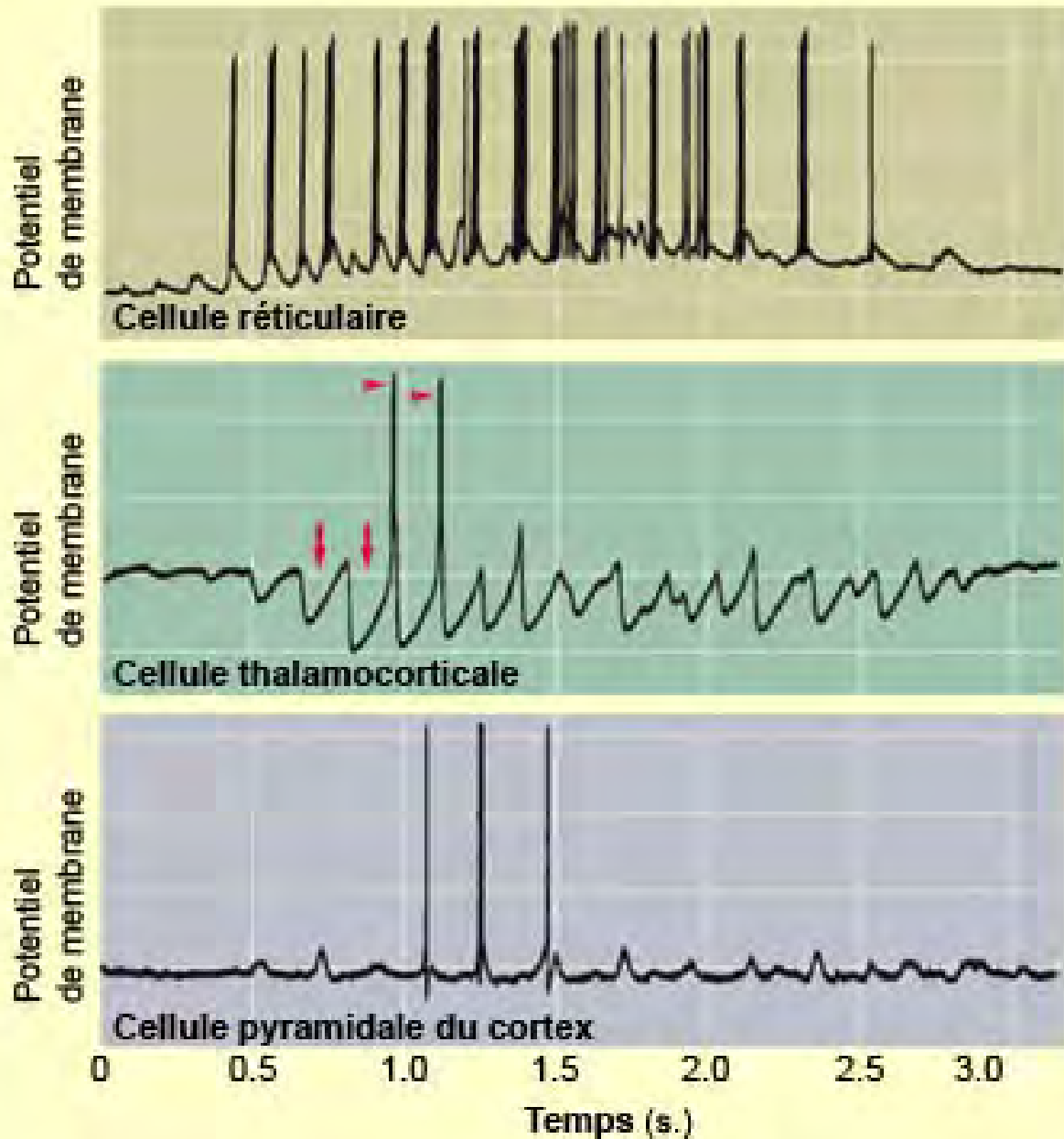
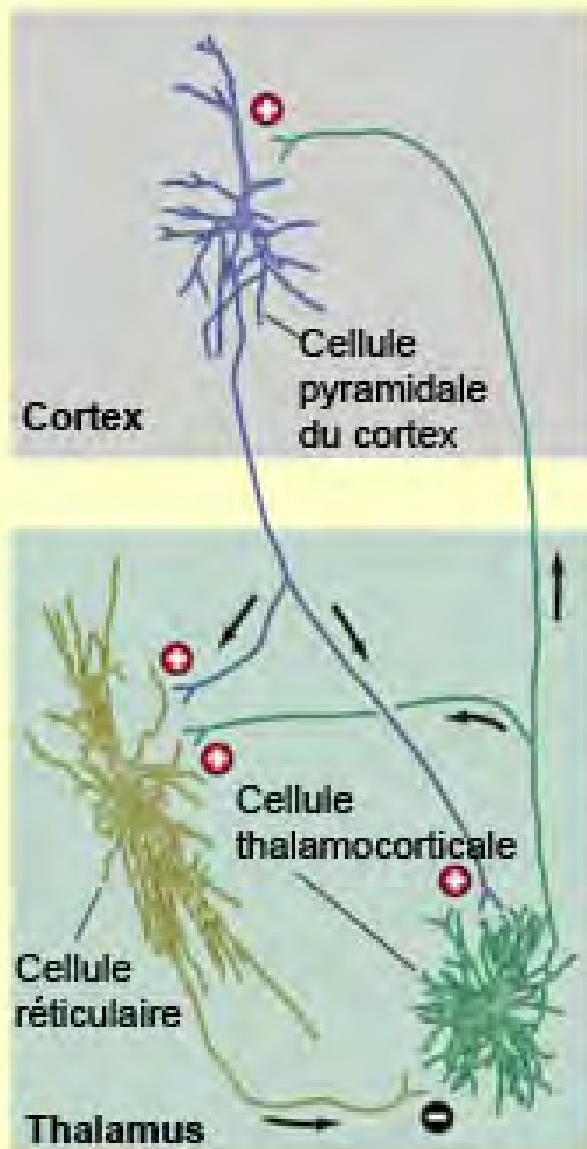


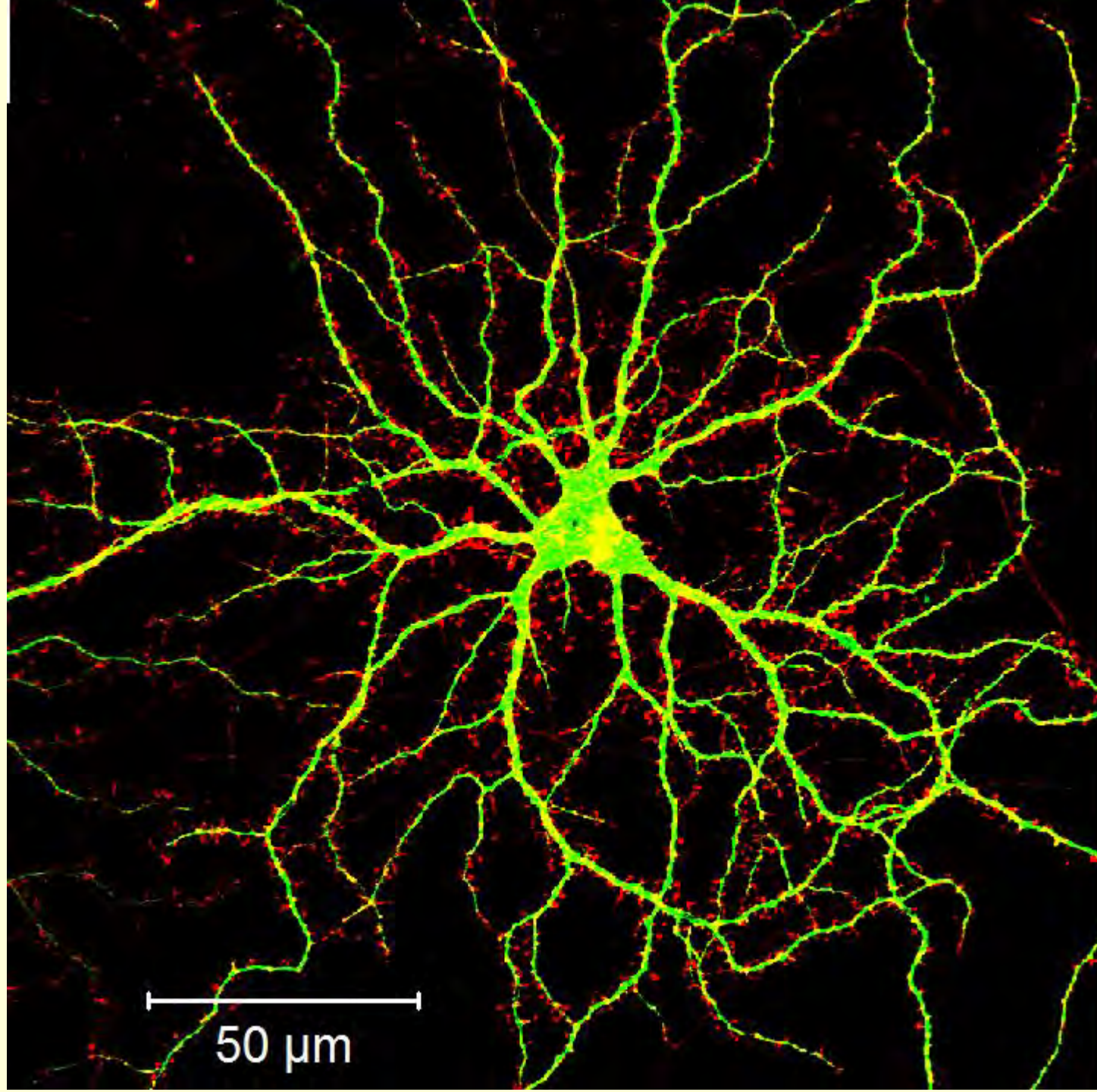


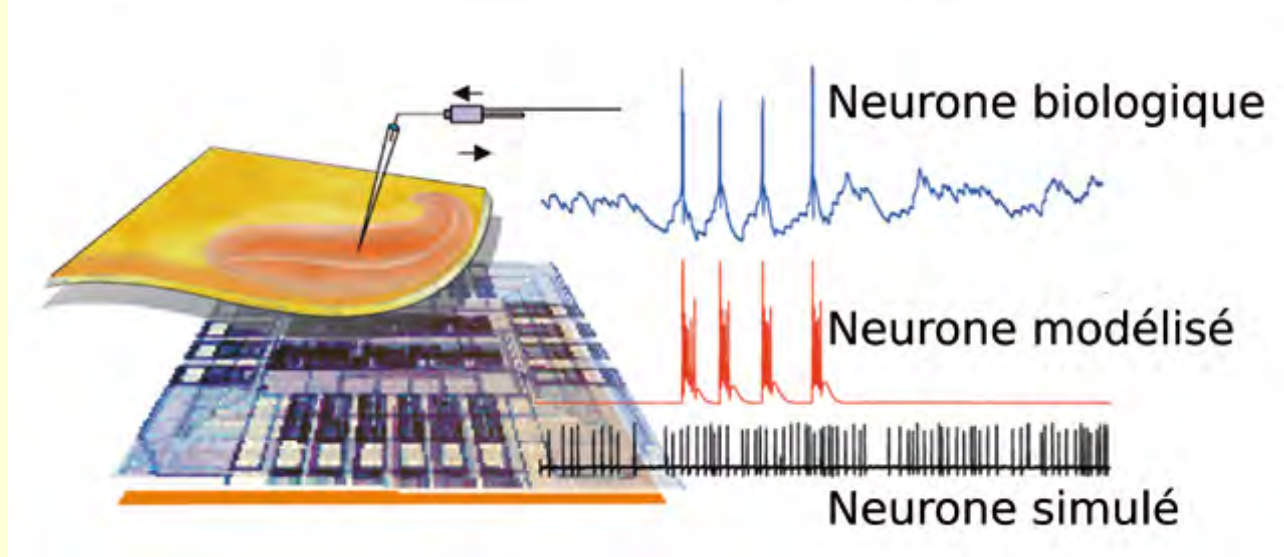
De petits potentiels excitateurs ou inhibiteurs sont donc **constamment générés** sur les dendrites et le corps cellulaire du neurone suite à la fixation des neurotransmetteurs sur leurs récepteurs.

La diffusion passive de ces potentiels post-synaptique (leur intensité diminue avec le trajet) amène une **sommation de leurs effets excitateurs ou inhibiteurs**.

Et plus la dépolarisation se fera au niveau proximal des dendrites (près du corps cellulaire, de la **zone gâchette**), plus cette dépolarisation sera susceptible d'engendrer un potentiel d'action.







Les neurosciences computationnelles

(du latin computare = compter)

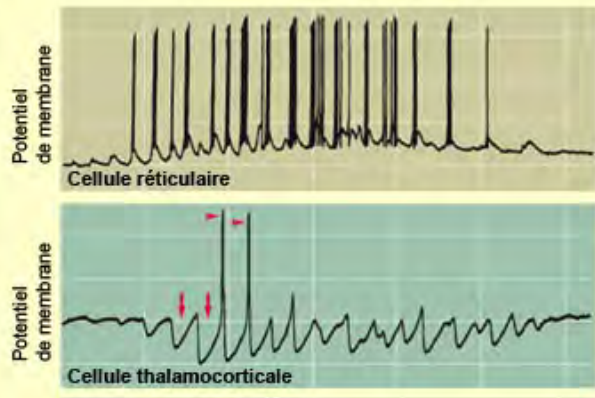
Introduites lors d'une conférence tenue en **1985** en Californie, les neurosciences computationnelles regroupent un ensemble d'approches **mathématiques, physiques et informatiques appliquées à la compréhension du système nerveux**

“computation = coding + dynamics”

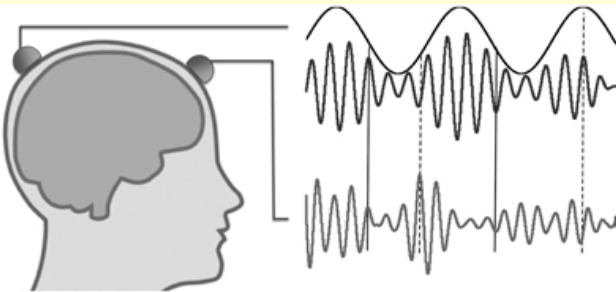
Les deux termes de droite de cette équation sont les deux grandes questions des neurosciences computationnelles :

“computation = coding + dynamics”

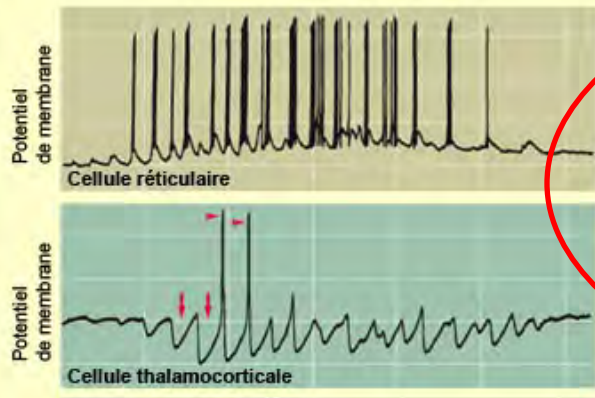
Les deux termes de droite de cette équation sont les deux grandes questions des neurosciences computationnelles :



Comment sont encodées les variables computationnelles que l'on peut isoler dans l'activité nerveuse ?



Comment le comportement dynamique des réseaux de neurones émerge-t-il des propriétés des neurones ?



L'approche dominante a toujours considéré que les neurones encodent l'information en terme de leur **taux de décharge**,

alors que la synchronisation relative entre les neurones était considérée moins importante.

Mais beaucoup de données se sont accumulées et montrent qu'il y a une **“valeur ajoutée”** dans la **synchronisation temporelle précise** des potentiels d'action,

August **2011** (Vol. 54, No. 8)

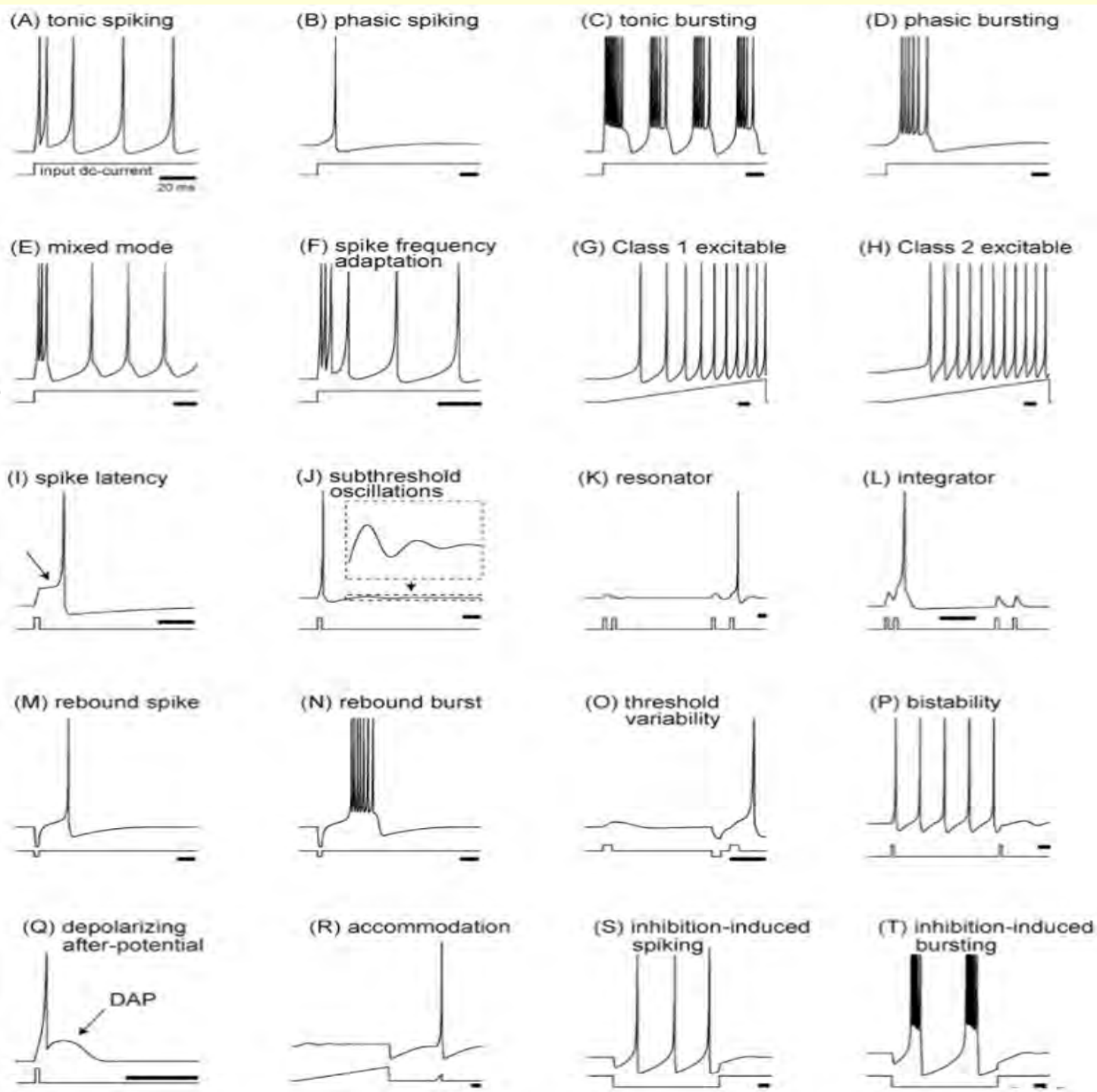
Cognitive Computing

Dharmendra S. Modha, et al.

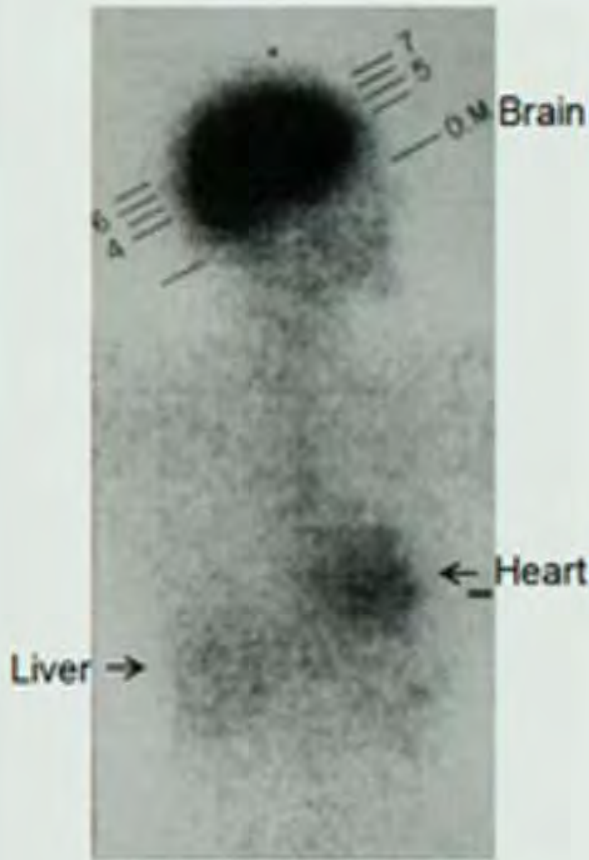
<http://cacm.acm.org/magazines/2011/8/114944-cognitive-computing/fulltext>

Revenons pour l'instant au **taux de décharge des neurones...**

...qui va avoir une **signature distincte** pour chaque neurone selon les **types de canaux** qu'il possède.



Resting Metabolism



Alavi & Reivich (2002)

Le cerveau ne représente environ que 2 % du poids du corps humain.

Pourtant, il mobilise en permanence environ 20 % du sang et de l'oxygène de notre organisme

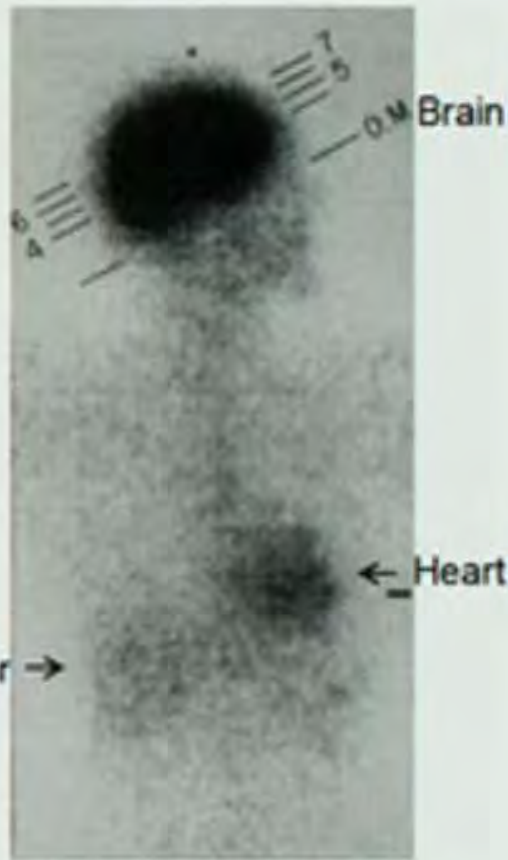
**SYMPOSIUM 2: The Connectome: Mapping the Brain
(Boston, 2011)**

Marcus Raichle

(6:30 à 17 min.)

<http://thesciencenetwork.org/programs/one-mind-for-research/symposium-2-the-connectome-mapping-the-brain>

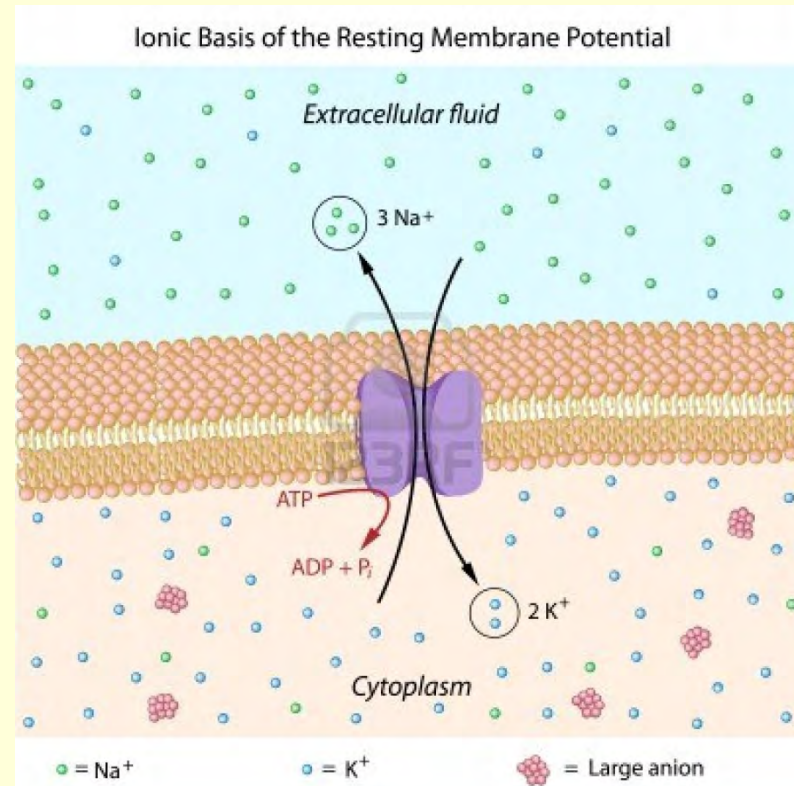
Resting Metabolism



Alavi & Reivich (2002)

Le cerveau ne représente environ que 2 % du poids du corps humain.

Pourtant, il mobilise en permanence environ 20 % du sang et de l'oxygène de notre organisme



Vérifie
pour
pompe
Na/K
comm
ce qui
prend
plus
d'éner

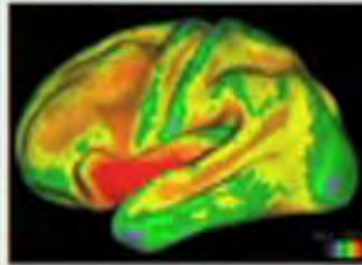
...

Task Performance

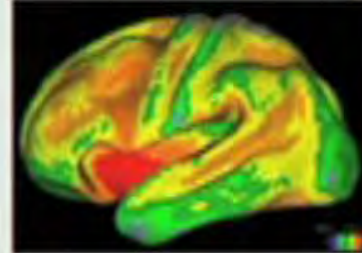
Averaged Blood Flow

Conditions

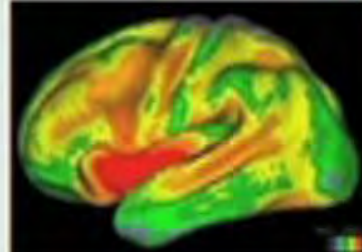
Averaged Difference Images



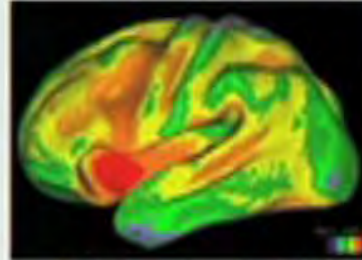
Visual Fixation



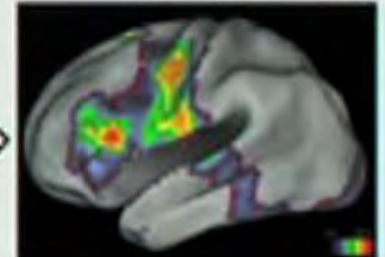
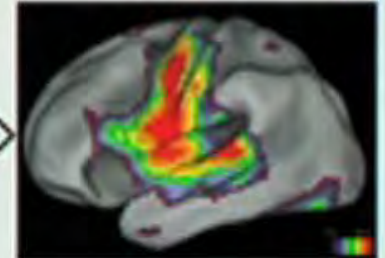
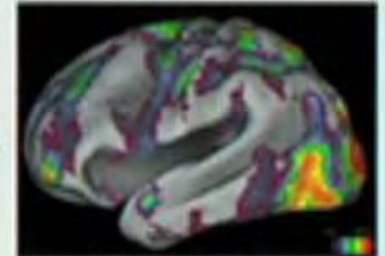
Viewing Words



Reading Words



Generating Verbs



« Our resting brain is never at rest. »

- Marcus Raichle

500 1300

Relative PET Counts

0 5

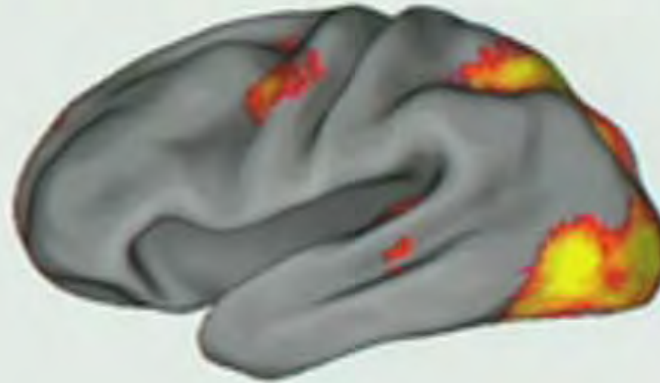
% Difference

(Adapted from Petersen et al (Nature) 1988)

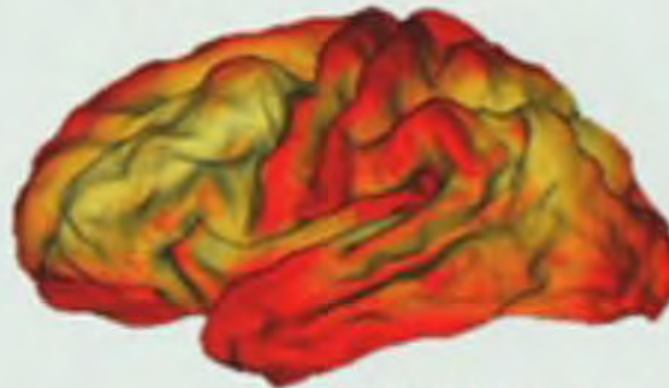


An Historical View

Reflexive
(Sir Charles Sherrington)



Intrinsic
(T. Graham Brown)



The Endogenously
Active Brain:
The Need for an Alternative
Cognitive Architecture

William Bechtel

Philosophia Scientiæ **2013** /
2 (17-2)

<http://mechanism.ucsd.edu/research/bechtel.The%20Endogenously%20Active%20Brain.pdf>

Raichle: Two Views of Brain Funct

Revenons à l'intégration neuronale,
chez le chat :

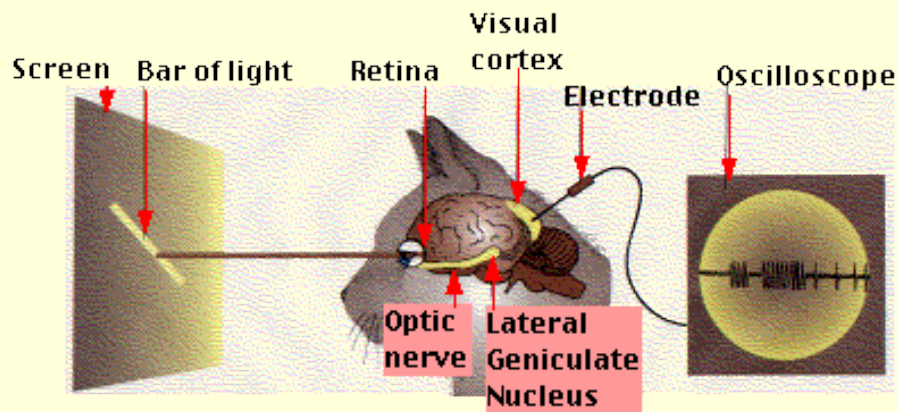
champ récepteurs des neurones
du cortex visuel primaire





Fin des années '50, début des années '60, **David Hubel et Torsten Wiesel** réussissent à enregistrer dans des cellules du cortex visuel du chat pendant qu'il lui présentent des stimuli lumineux.

Les points lumineux ne donnent pas grand-chose; puis une diapo retirée fait **un trait de lumière** qui fait réagir un neurone du cortex visuel primaire...



Ce qu'on a découvert chez le chat et confirmé par la suite chez l'humain :

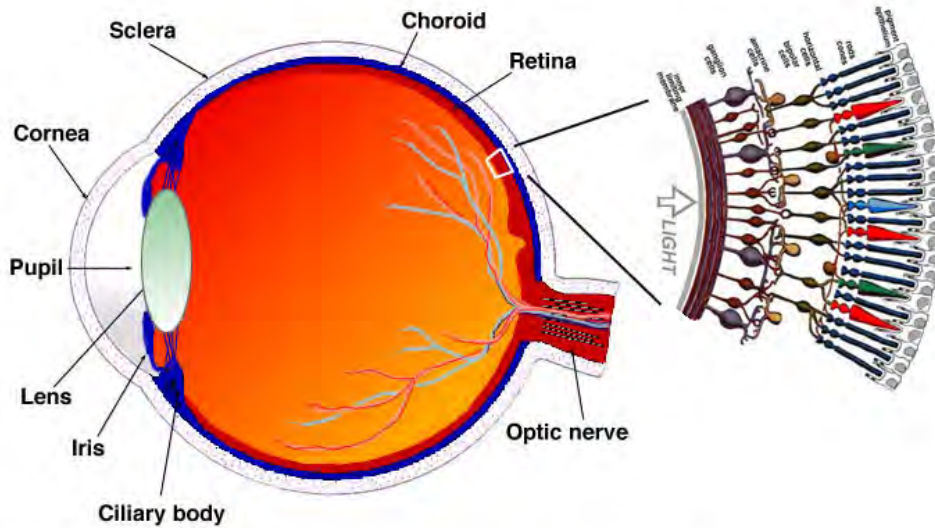
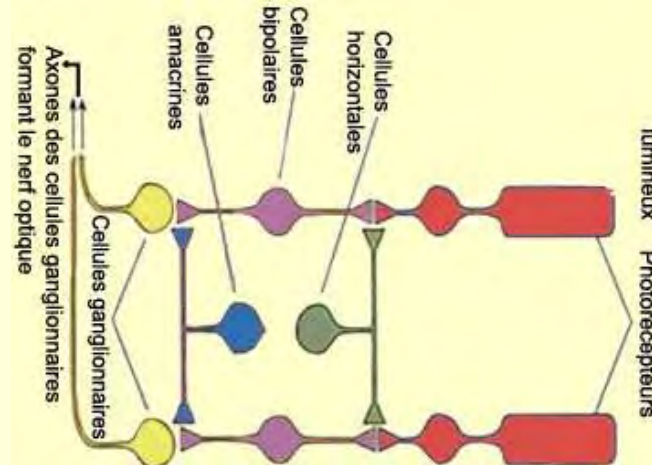
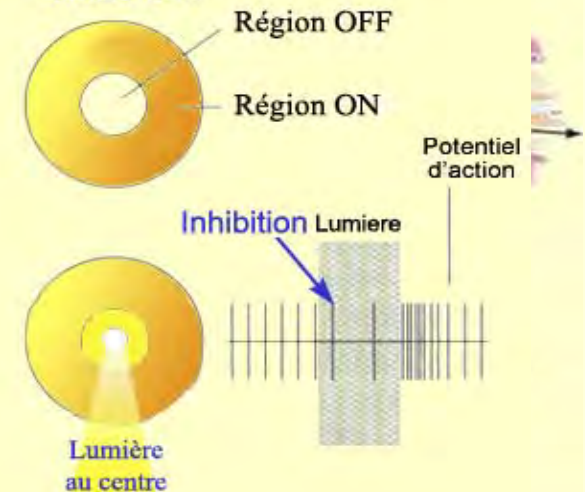


Fig. 1.1. A drawing of a section through the human eye with a schematic enlargement of the retina.

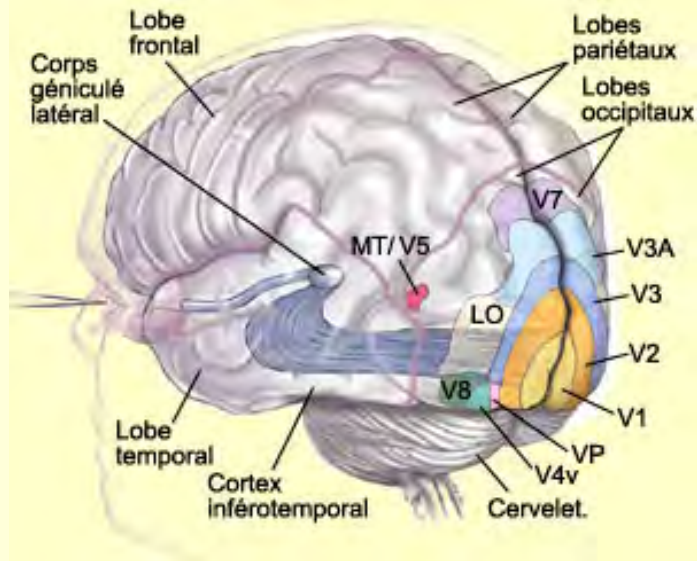
Cellule à centre ON



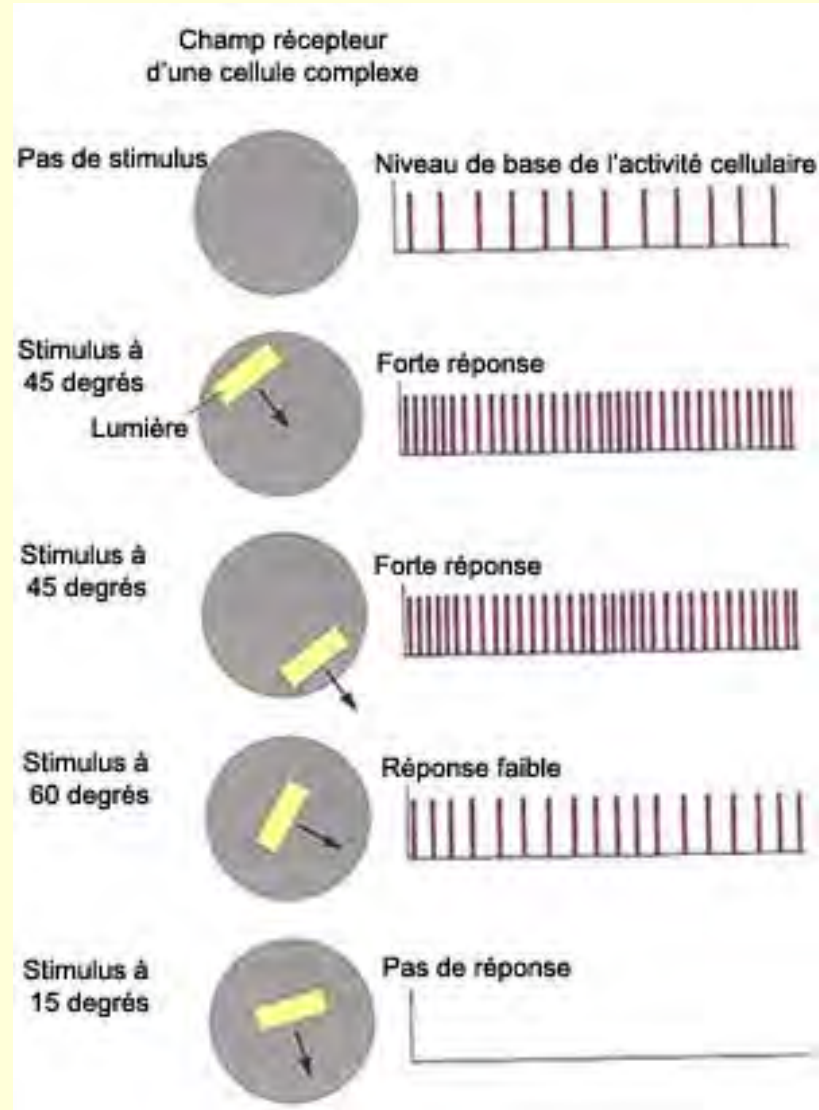
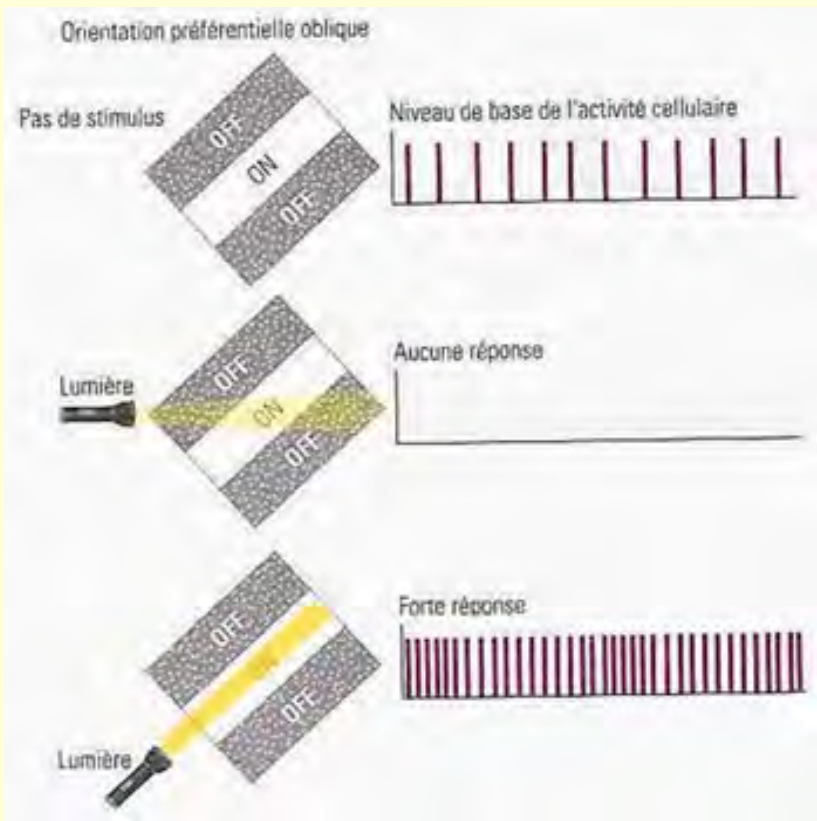
Cellule à centre OFF



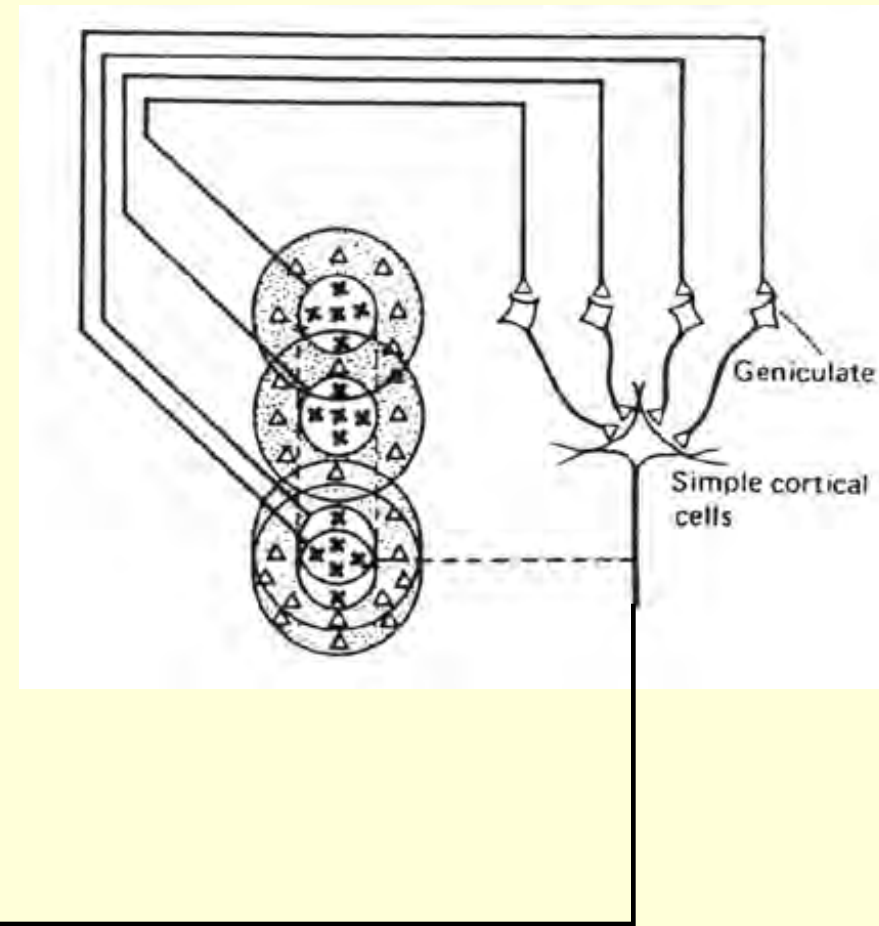
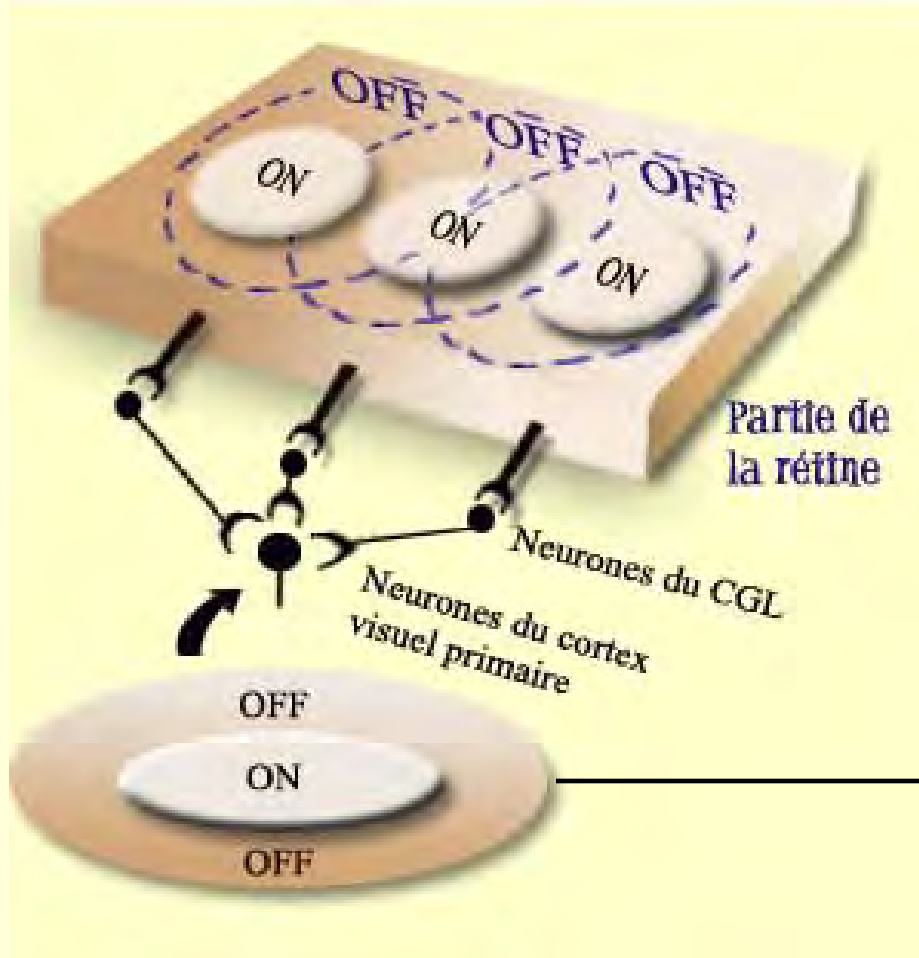
Neurones du cortex visuel primaire



Champ récepteur d'une cellule simple



Comment passer de champs récepteurs simples à complexes ?
Par des jeux de « **convergence neuronale** »...



- **Exemple d'actualité : un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale**

Mardi, 14 octobre 2014

Un Nobel pour les travaux sur les neurones de l'orientation spatiale

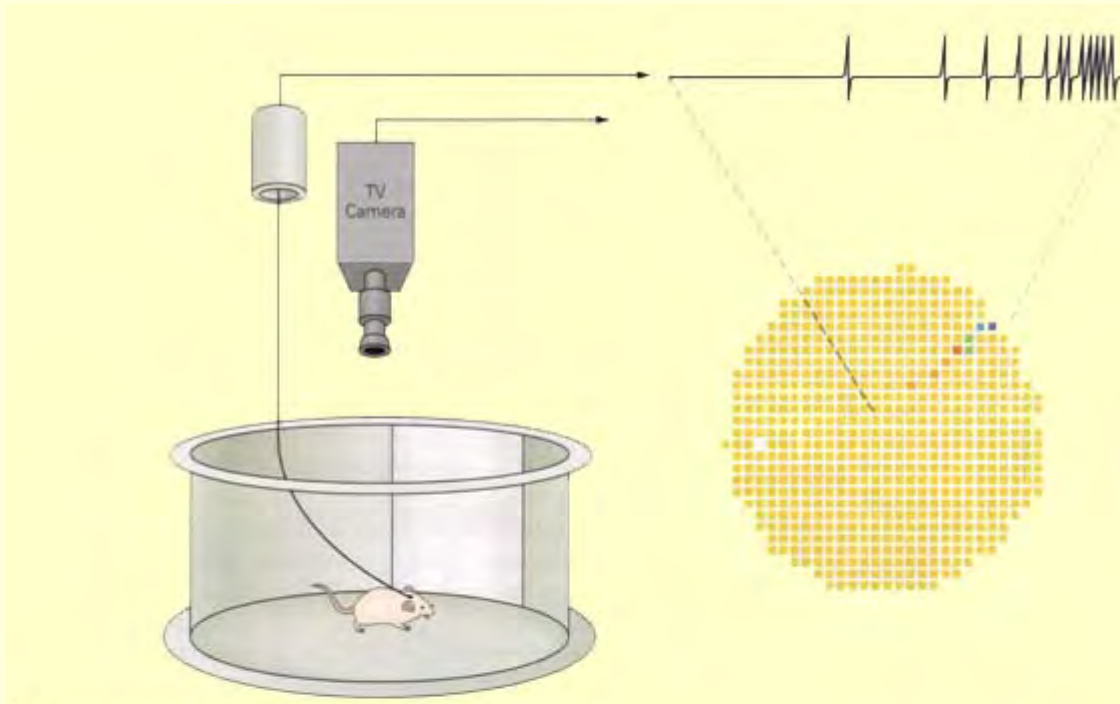
<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2014/10/14/un-nobel-aux-travaux-sur-les-bases-neurales-de-lorientation-spatiale/>

Prix Nobel de médecine 2014 attribué à Américano-Britannique John O'Keefe et au couple norvégien May-Britt et Edvard Moser pour leur recherches sur le «GPS interne» du cerveau.

Mais bien avant l'invention de ce gadget, nos ancêtres chasseurs-cueilleurs ont su s'orienter dans leur environnement pour migrer, suivre le gibier ou simplement retrouver leur campement.

Et que la sélection naturelle a dû opérer là-dessus...

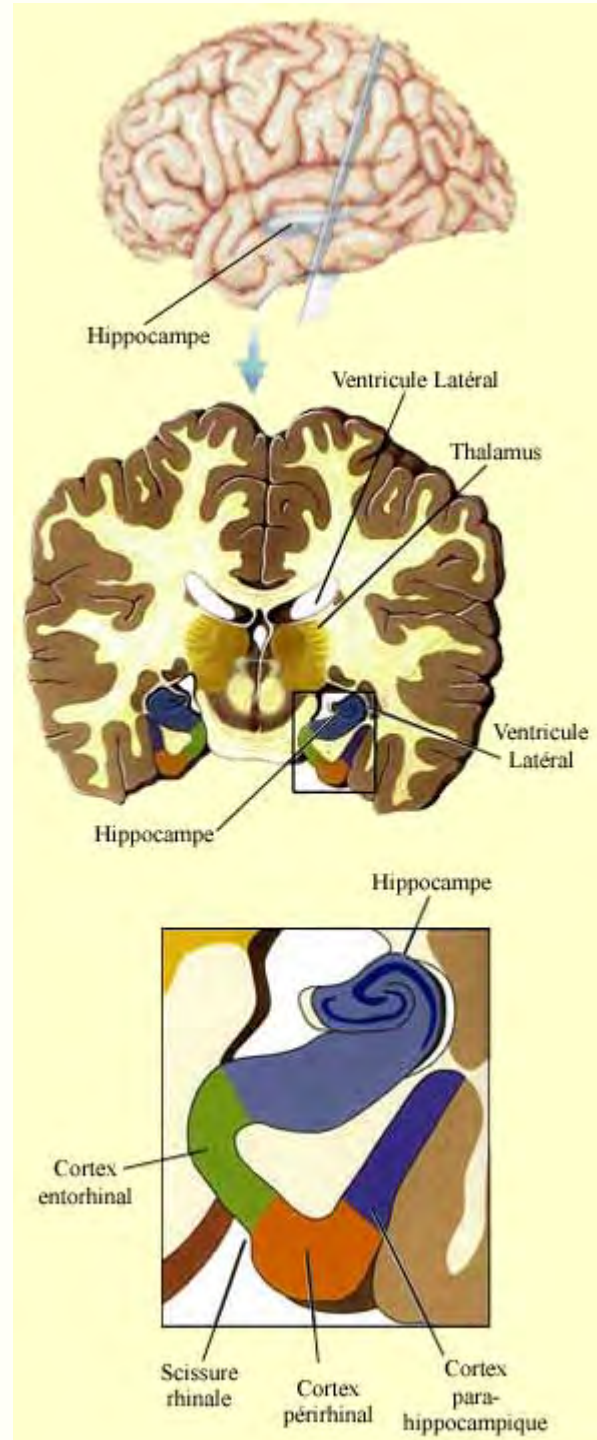
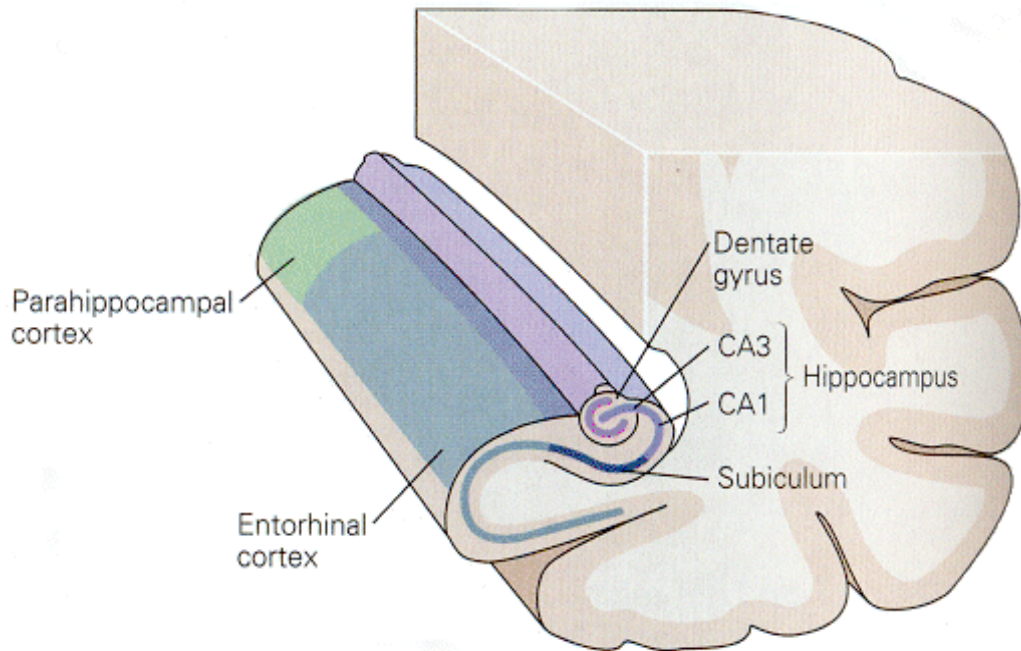
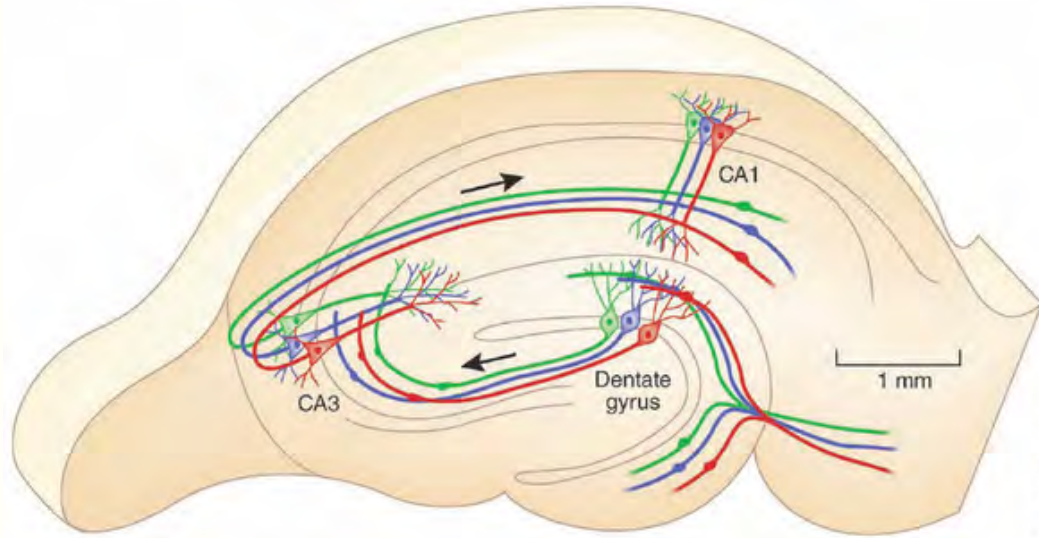




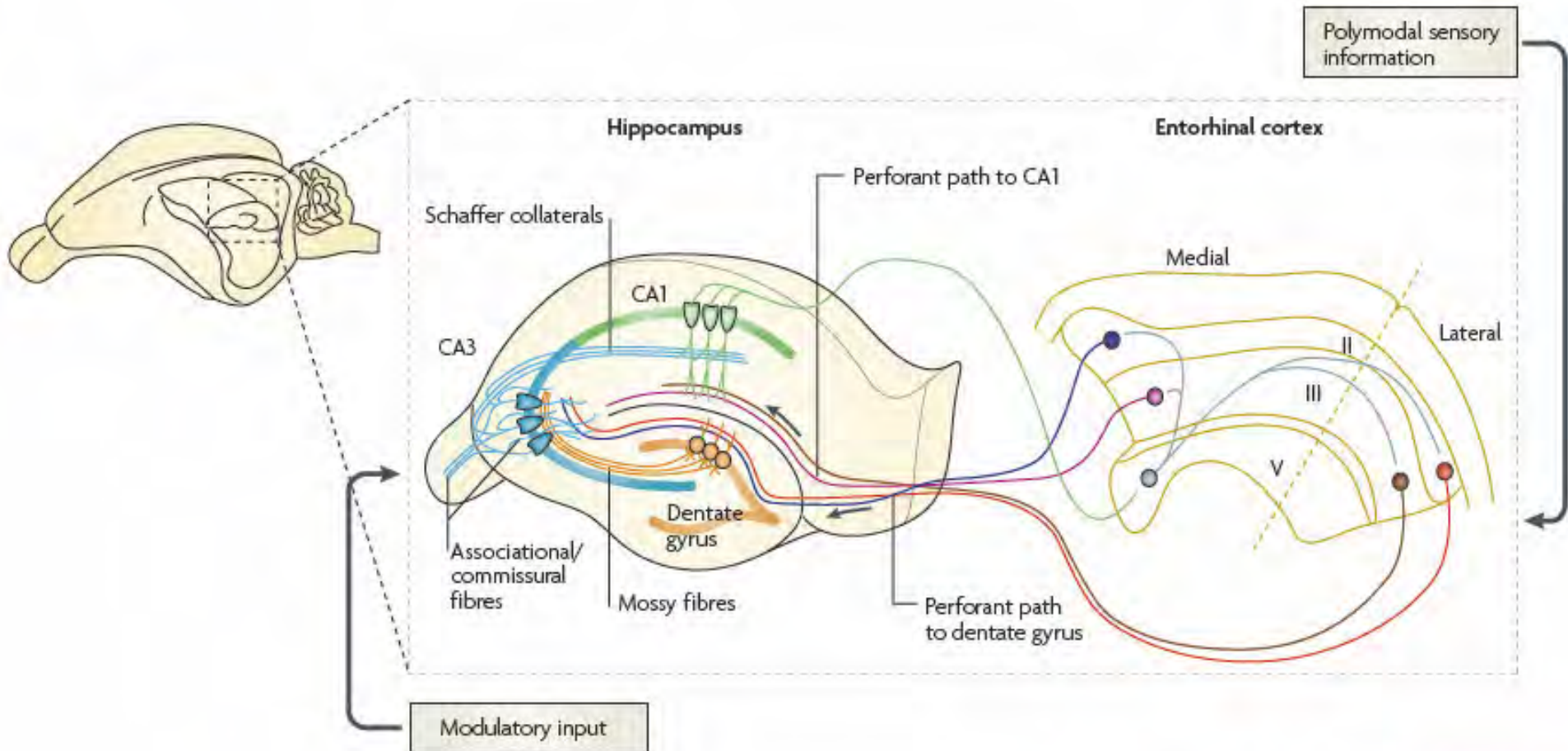
De sorte que, aujourd'hui, on possède tous cette capacité de se construire des cartes mentales pour s'orienter, comme le font d'ailleurs bien d'autres espèces animales.

C'est d'ailleurs en étudiant les rats que John O'Keefe a constaté, au début des années 1970, grâce à un dispositif innovateur permettant à l'animal de se déplacer librement et d'enregistrer en même temps l'activité de neurones de l'hippocampe,

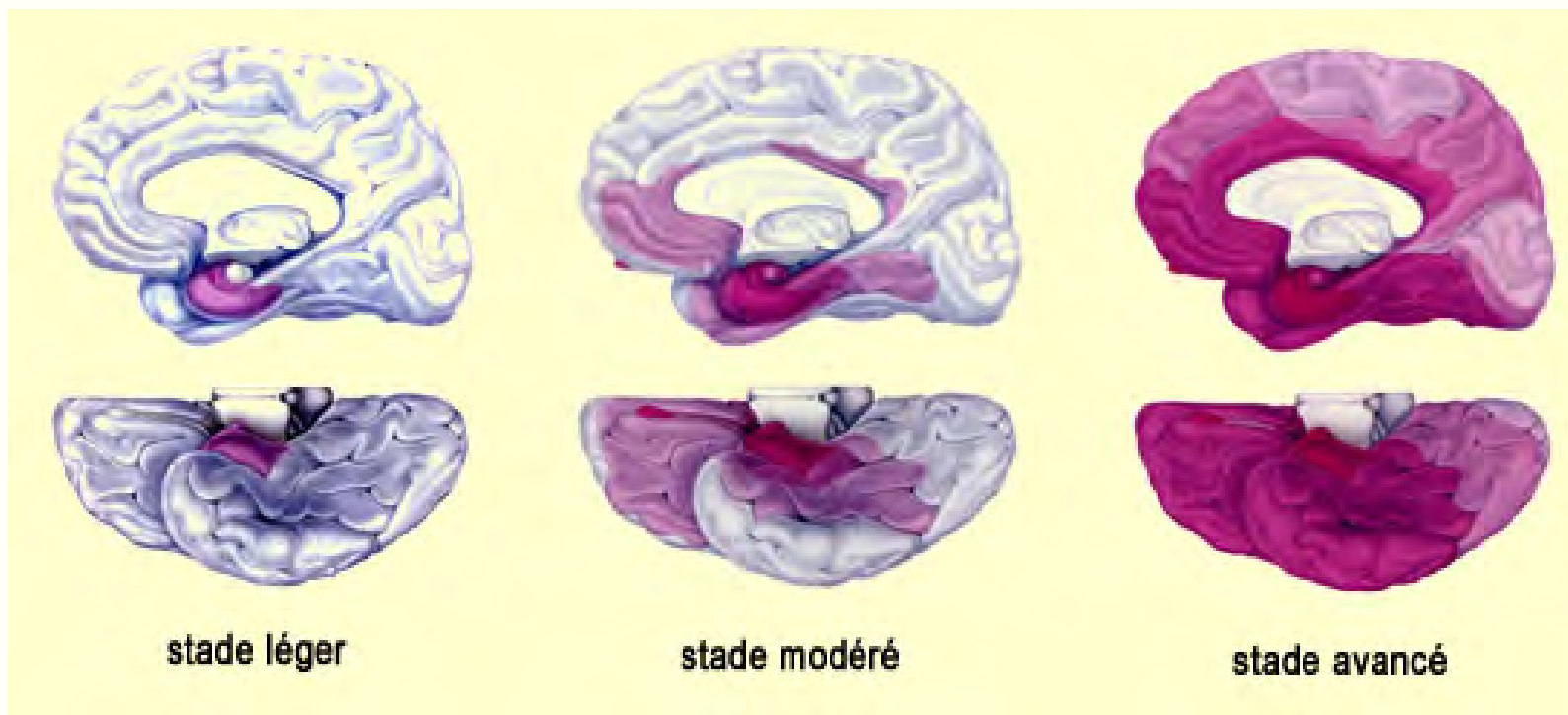
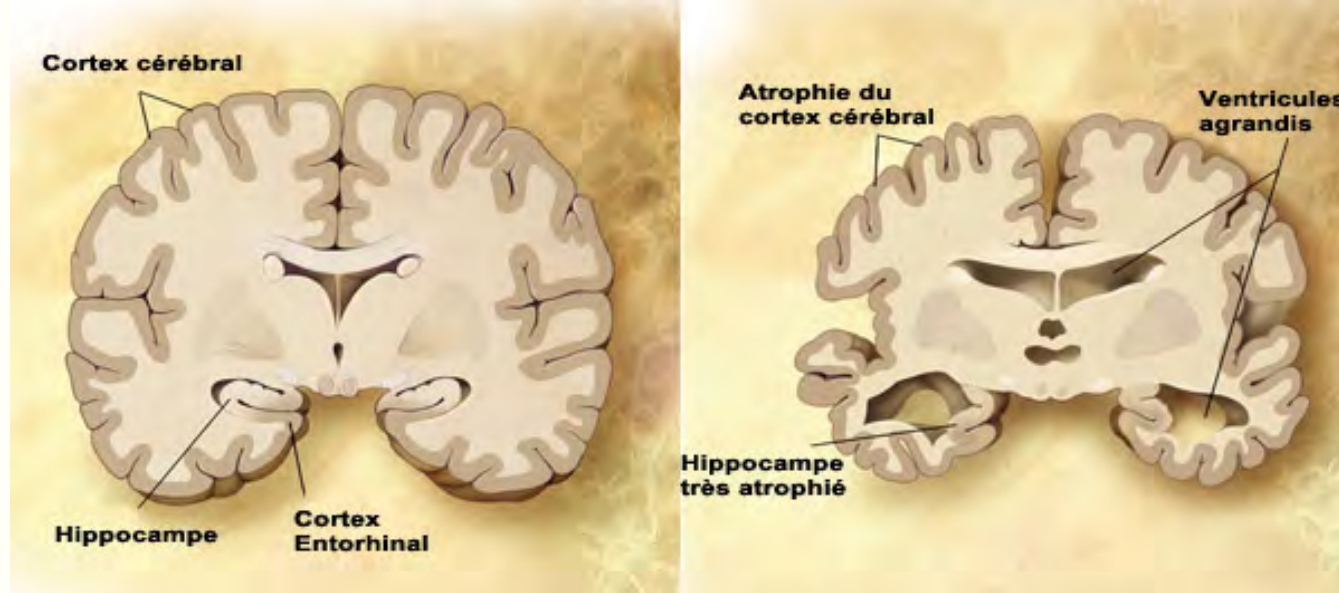
Vous vous souvenez de l'hippocampe...

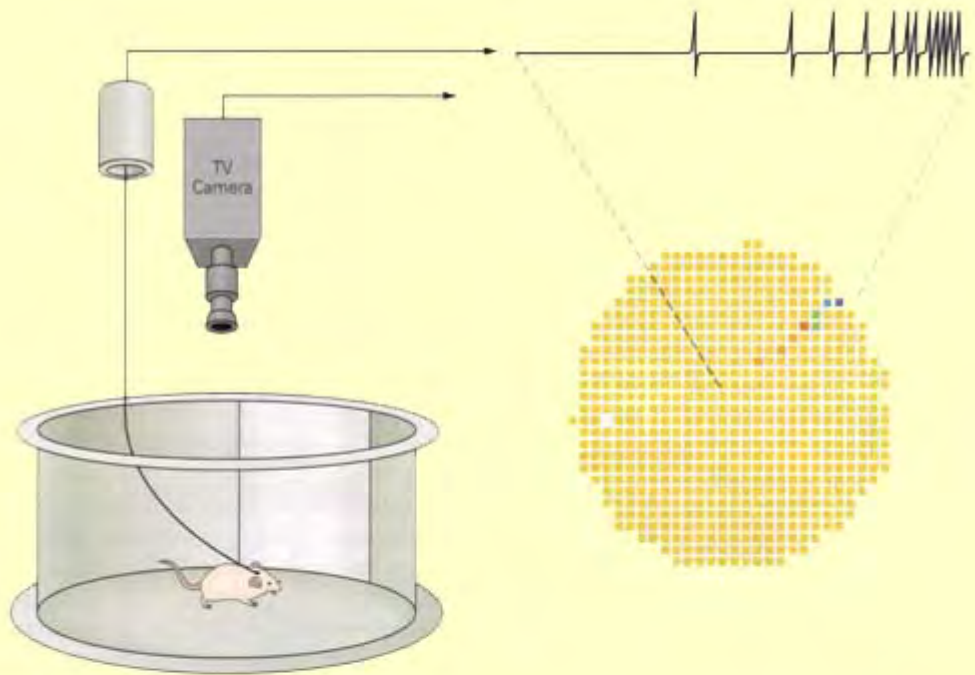


On connaît assez bien ses connexions neuronales internes et externes et le rôle de certains de ses neurones dans la **mémoire** et l'**orientation spatiale**.

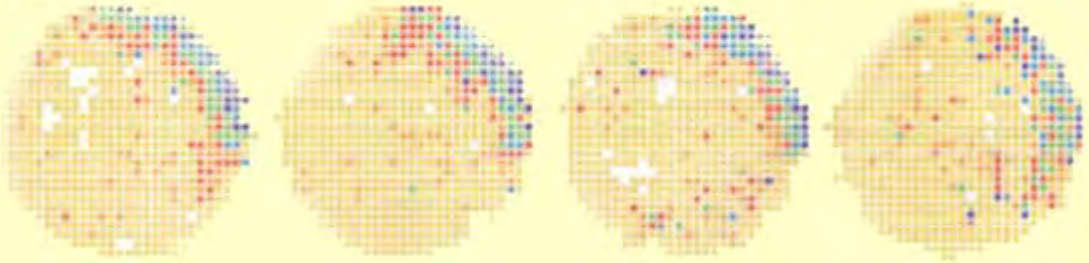


Alzheimer





1. Souris normale



Article récent (**2013**) sur les place cells :

Forming Memories, One Neuron at a Time

http://knowingneurons.com/2013/04/10/forming-memories-one-neuron-at-a-time/?blogsub=confirming#blog_subscription-2

You Are Here: Mapping The World With Neurons

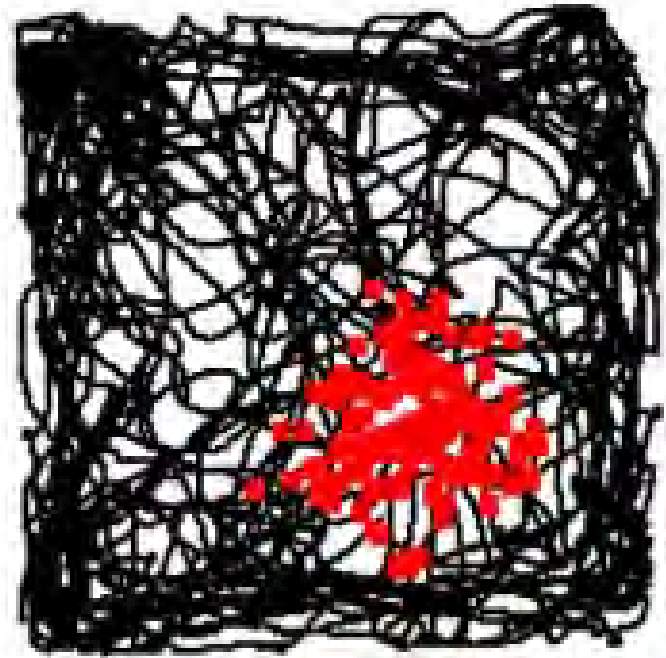
<http://knowingneurons.com/2013/04/08/you-are-here-mapping-the-world-with-neurons/>

De sorte que, aujourd'hui, on possède tous cette capacité de se construire des cartes mentales pour s'orienter, comme le font d'ailleurs bien d'autres espèces animales.

C'est d'ailleurs en étudiant les rats que John O'Keefe a constaté, au début des années 1970, grâce à un dispositif innovateur permettant à l'animal de se déplacer librement et d'enregistrer en même temps l'activité de neurones de l'hippocampe, que certains neurones de l'hippocampe devenaient plus actifs quand l'animal se trouvait dans à un endroit particulier dans sa cage, et pas ailleurs.

On a bientôt compris qu'à chaque endroit dans la cage on pouvait trouver de ces « cellules de lieu »

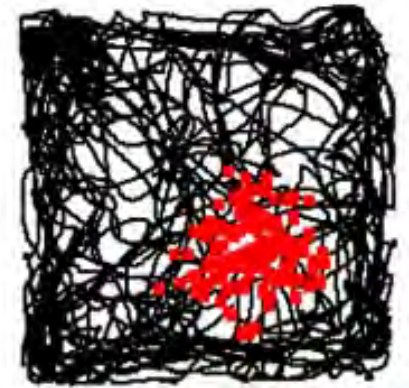
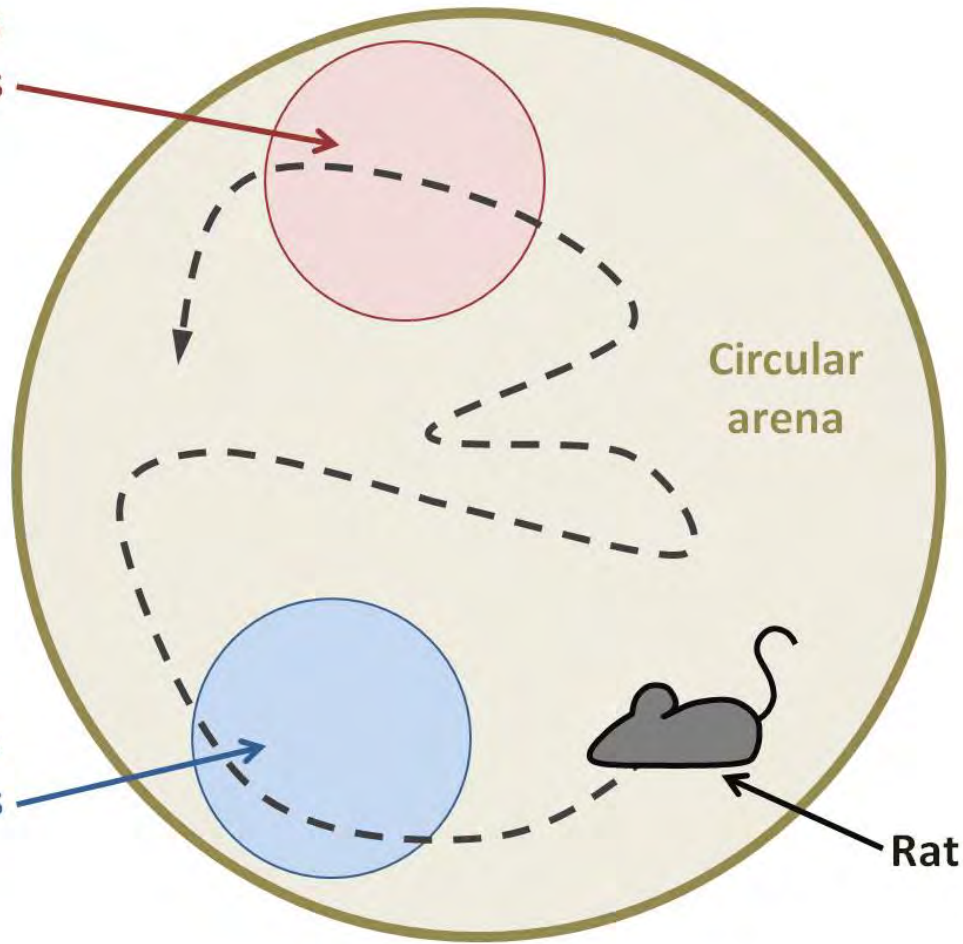
(« place cells », en anglais) dont l'augmentation d'activité pouvait renseigner l'animal sur l'endroit où il se trouvait.



A place cell fires in one place in a square box

Cell A fires
when rat is
here

Cell B fires
when rat is
here

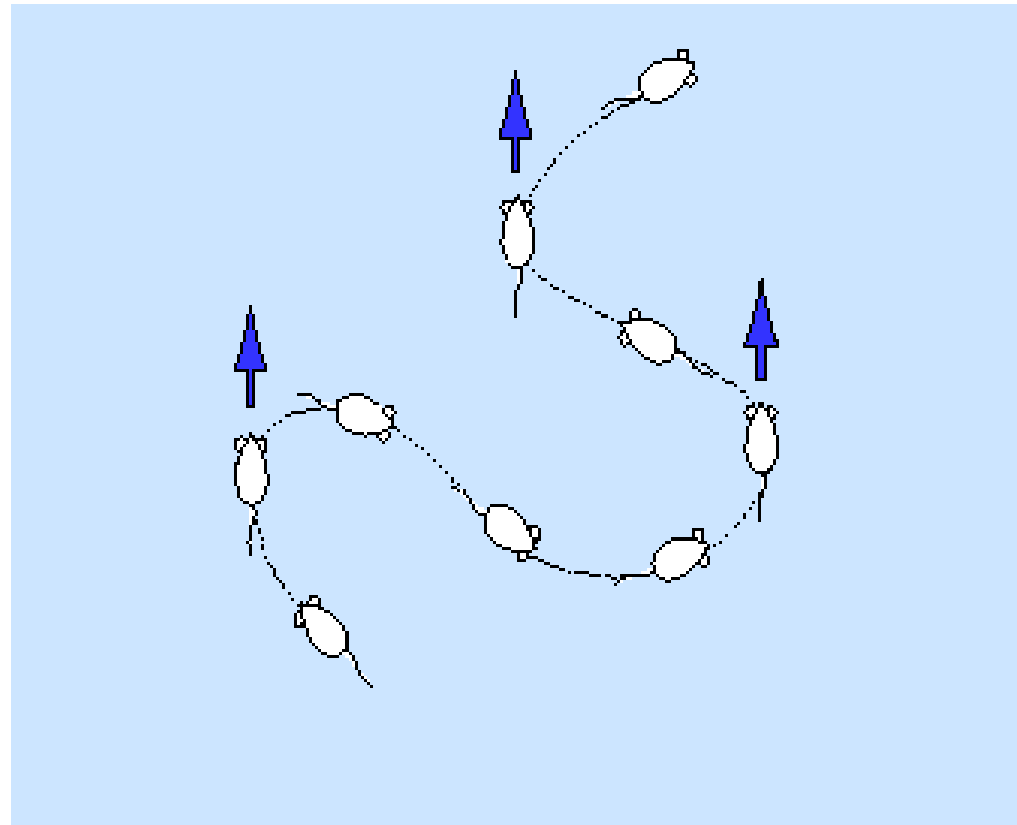


A place cell fires in one place in a square box

Un peu plus tard, dans les années 1980, J. B. Ranck Jr. montre que d'autres neurones d'une région voisine de l'hippocampe augmentent leur activité cette fois-ci quand **la tête du rat pointe dans une direction précise** dans le plan horizontal.

Et encore une fois, toutes les directions sont couvertes par l'ensemble de cette population de "**head-direction cell**".

Preferred Direction of a Single Head-Direction Cell



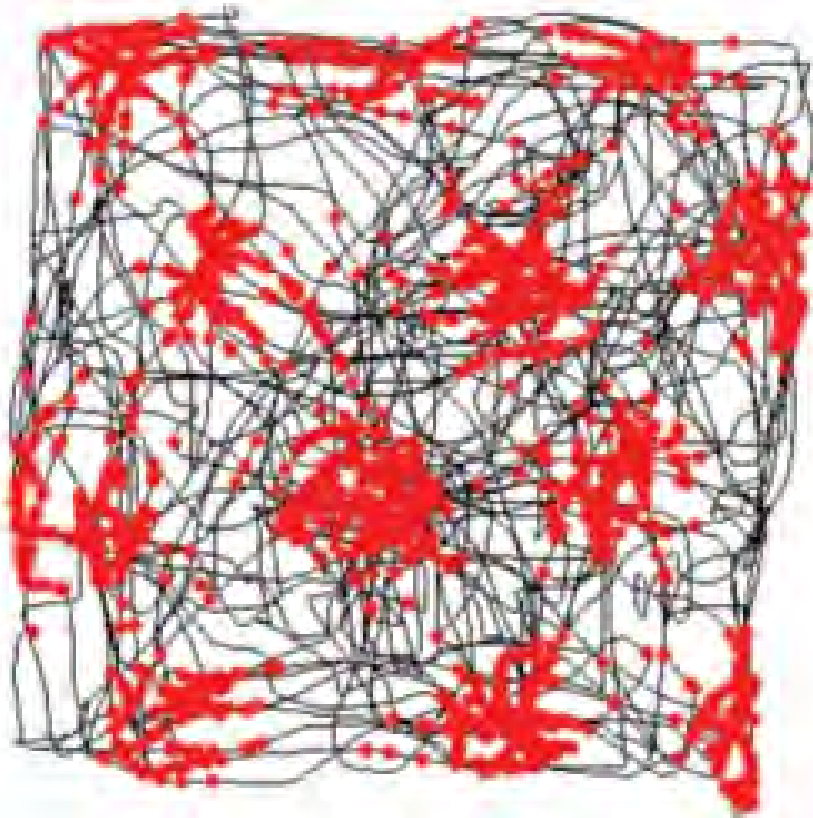
Kechen Zhang (1996):

Representation of spatial orientation by the intrinsic dynamics of the head-direction cell ensemble: A theory. *Journal of Neuroscience* 16: 2112-2126.

<http://cnl.salk.edu/~zhang/jns-hd-600dpi-scanned.pdf>

Mais c'est la découverte des **cellules de quadrillage ou de grille** (« **grid cells** », en anglais), par May-Britt et Edvard Moser au milieu des années 2000, qui allait révéler toute la complexité de notre système de navigation.

Cette fois, les neurones semblaient s'activer un peu n'importe où quand le rat se promenait dans la cage. Mais en cartographiant sur une longue période tous les endroits provoquant une activation pour l'une de ces cellules situées dans le cortex enthorinal (la « porte d'entrée » de l'hippocampe), les Moser ont constaté que la cellule faisait feu à intervalle régulier dans l'espace, et que l'ensemble de ces points formait une véritable grille hexagonale quadrillant tout l'espace.



A grid cell (from Hafting et al) fires in evenly spaced peaks all over the box

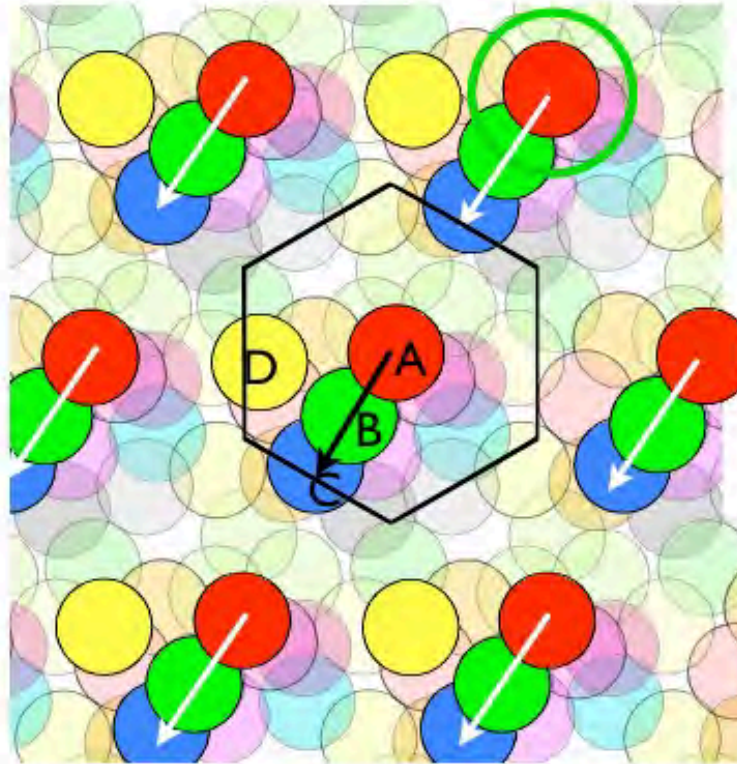
Grid Cell firing patterns in a module code movement distance and direction

When animal is on a bump of Grid Cell A and moves a particular distance and direction, Grid Cells B and C will fire.

firing: A → B → C

=

from position A move
SW a certain distance



Chaque grid cell va avoir sa propre grille, légèrement décalée des autres

(ici on voit les 4 grilles de 4 grid cells de différentes couleurs)

Cela veut dire que quand le rat se déplace, différentes grid cells vont être successivement activées.

Et cela pourrait aussi fonctionner **dans l'autre sens** :

une séquence d'activation de grid cells pourrait évoquer, pour l'animal, la vitesse, la distance et la direction d'un mouvement projeté ou rappelé. C'est ce qui constituerait ce qu'on appelle le "**code des grid cells**". Un code qui est un excellent candidat à la navigation mentale.

Cellules de lieu :

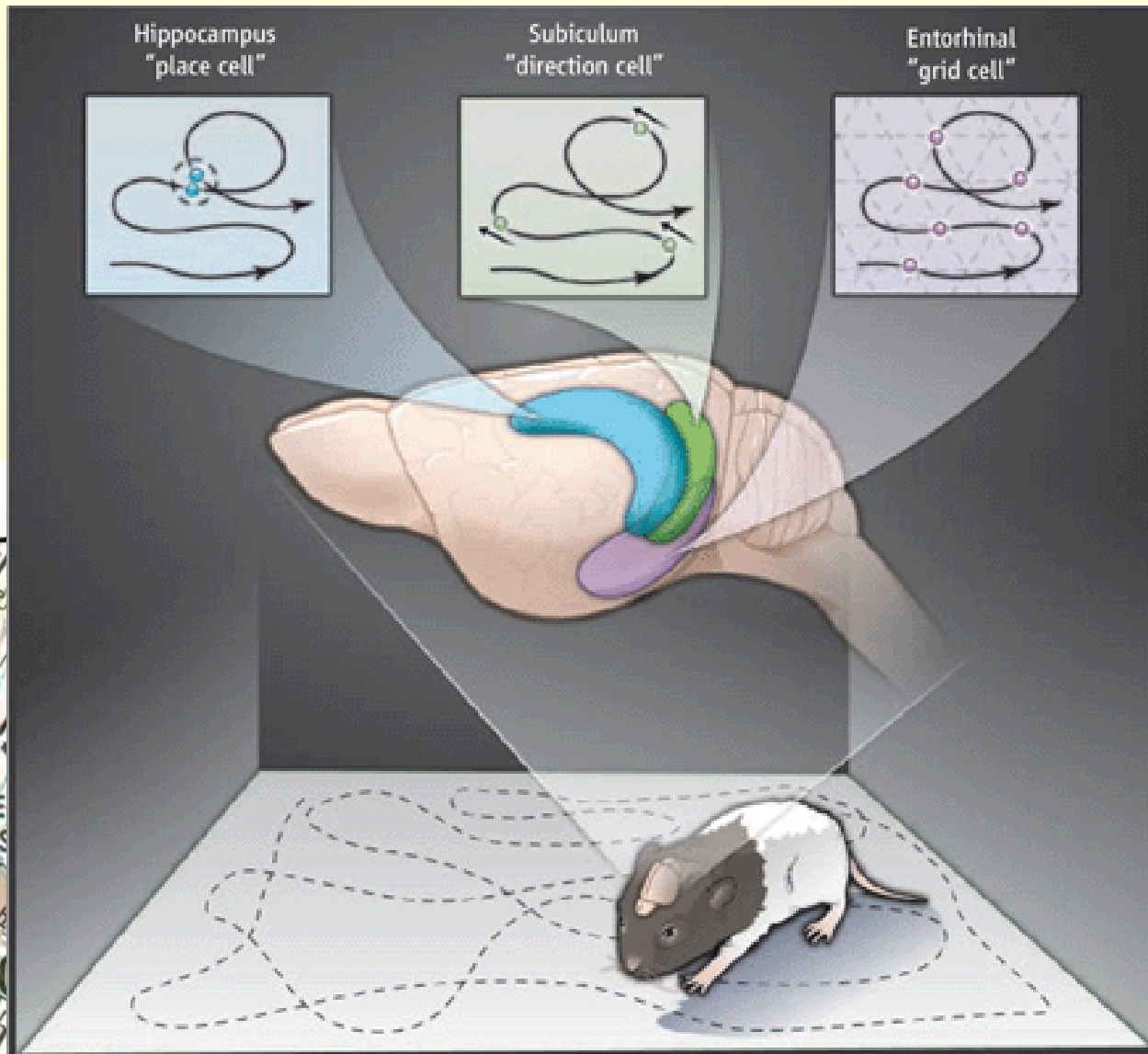
O'Keefe and Dostrovsky,
début 1970

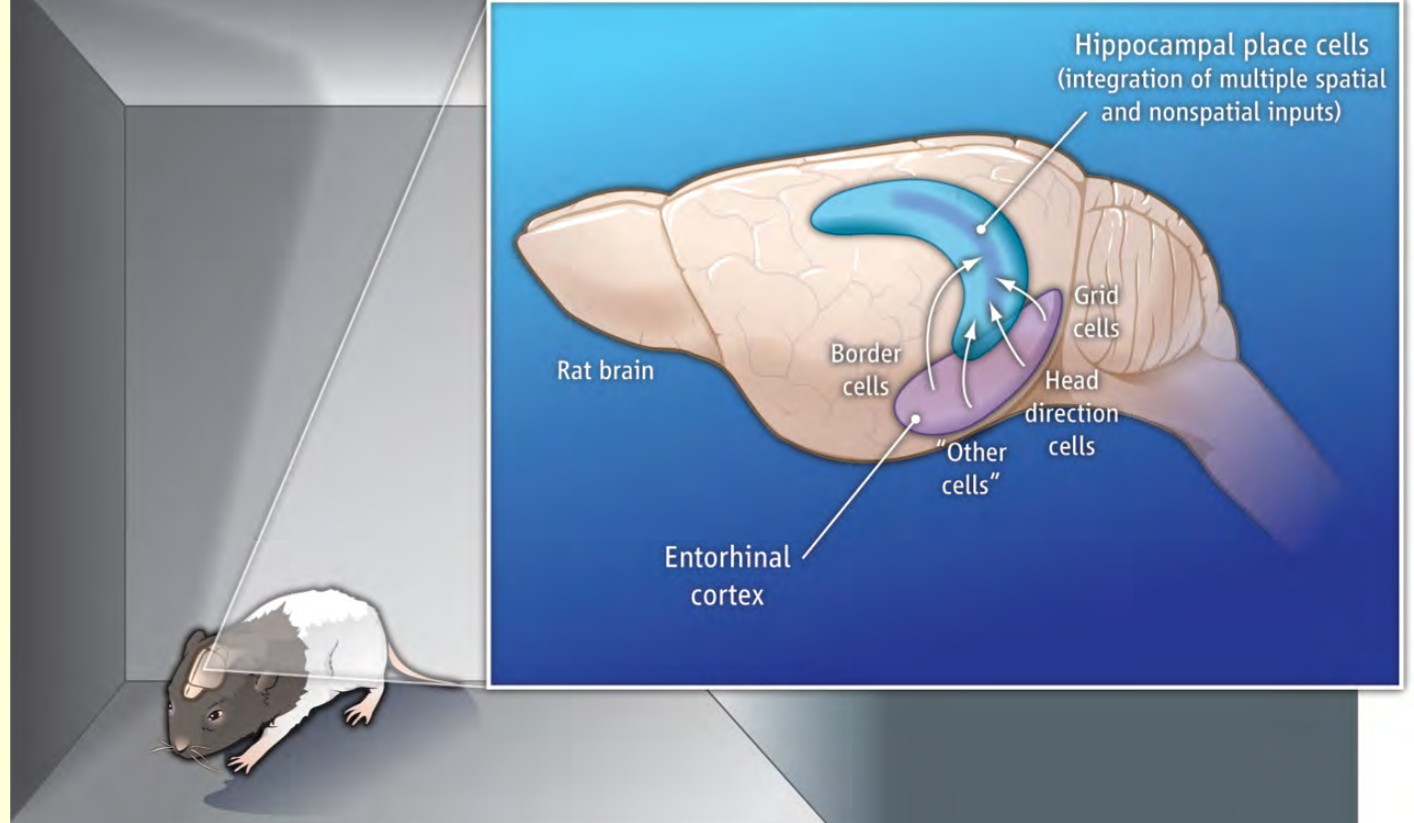
Les cellules de direction de la tête

J. B. Ranck Jr.,
Milieu 1980

« Grid cells » :

Edvard and May-Britt Moser
Milieu 2000





Mais ces cellules de lieu, pour déterminer cette position, reçoivent constamment les inputs d'autres cellules, notamment les **cellules de direction de la tête**, **de quadrillage**, ainsi que d'autres inputs sensoriels comme ceux des **cellules de frontière** (« boundary cells », en anglais),

une autre sous-catégorie de neurones caractérisés durant les années 2000 et qui répondent à la présence de la frontière d'un élément de l'environnement qui se trouve à une certaine distance de l'animal.





Donc l'idée qui émerge est la suivante :

les cellules de lieu de l'hippocampe se comportent comme un navigateur sur l'océan, mettant à jour sa position en utilisant deux types d'input : la navigation **mentale** et **à vue**.

Le système de grid cells serait responsable de la navigation mentale,

et d'autres voies de l'hippocampe apporteraient de l'information sensorielle pour la navigation à vue.

Et les **cellules de lieu** intégreraient les deux pour créer une carte mentale permettant à l'animal de savoir où il est et le chemin pour aller à un autre endroit familier.

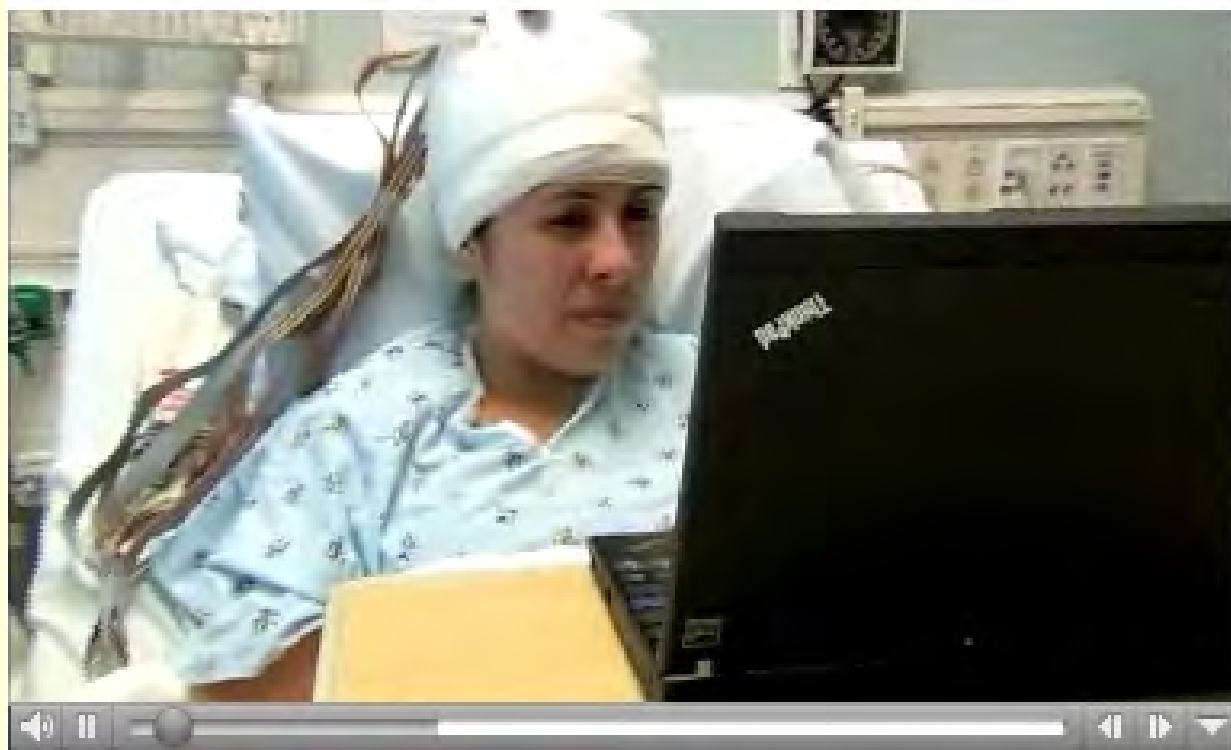
Voilà donc un modèle riche et complexe permettant de comprendre un comportement qui l'est tout autant : l'orientation du rat dans l'espace. Mais qu'est-ce qui nous dit que les choses se passent de façon similaire chez l'humain ?

Pas évident, en effet, d'enregistrer directement des cellules de quadrillage chez un humain avec des électrodes enfoncées dans son hippocampe pendant qu'il se promène dans un parc...



Une étude publiée en **2013** a toutefois profité du fait qu'un patient alité en attente d'une chirurgie pour l'épilepsie avait des électrodes intracrâniennes dans l'hippocampe.

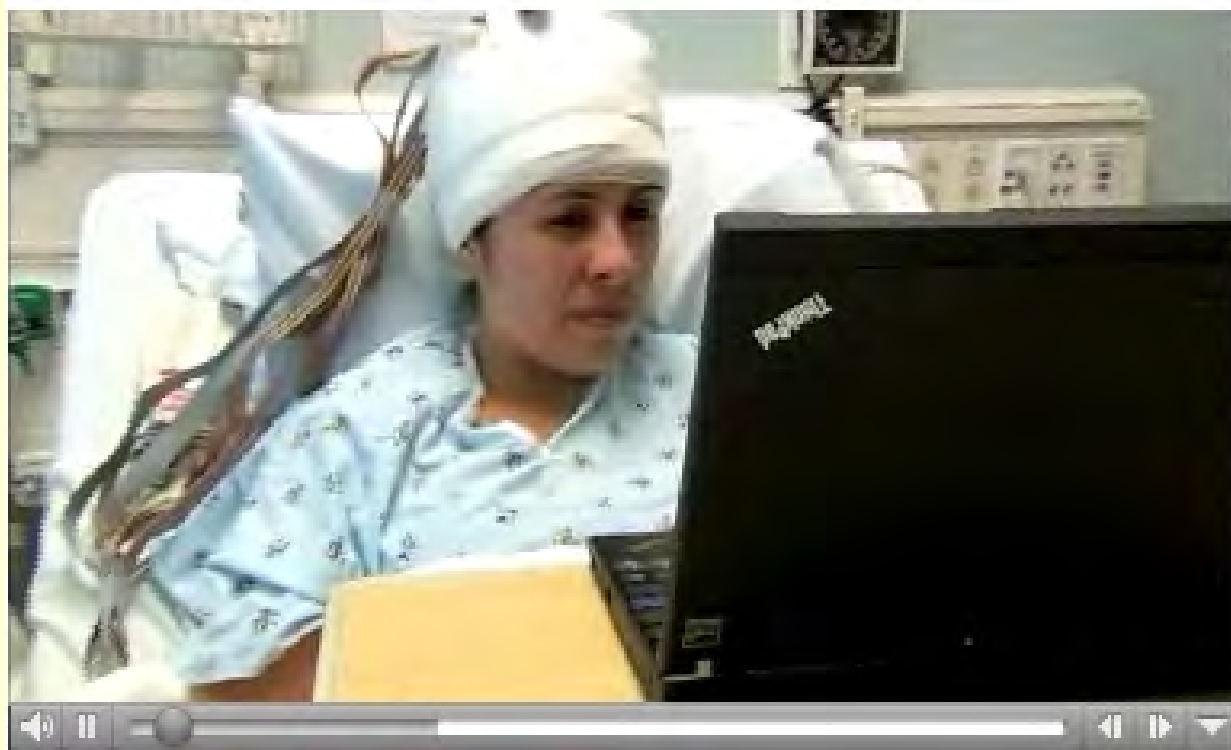
Et ils ont réussi à mettre en évidence des cellules de quadrillage avec un jeu vidéo d'une ville virtuelle.



*“The ‘virtual-reality’ gamble worked. Firing rate maps constructed on the layout of the simulated town had **grid-like patterns, showing that humans have grid cells.**”*

Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation
Joshua Jacobs et al.

Nature Neuroscience 16, 1188–1190 (2013) Published online 04 August 2013



Et les hypothèses n'ont pas tardées
pour faire d'autres liens rats / humains.

Dont celle-ci, fort intéressante...

Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system

György Buzsáki & Edvard I Moser

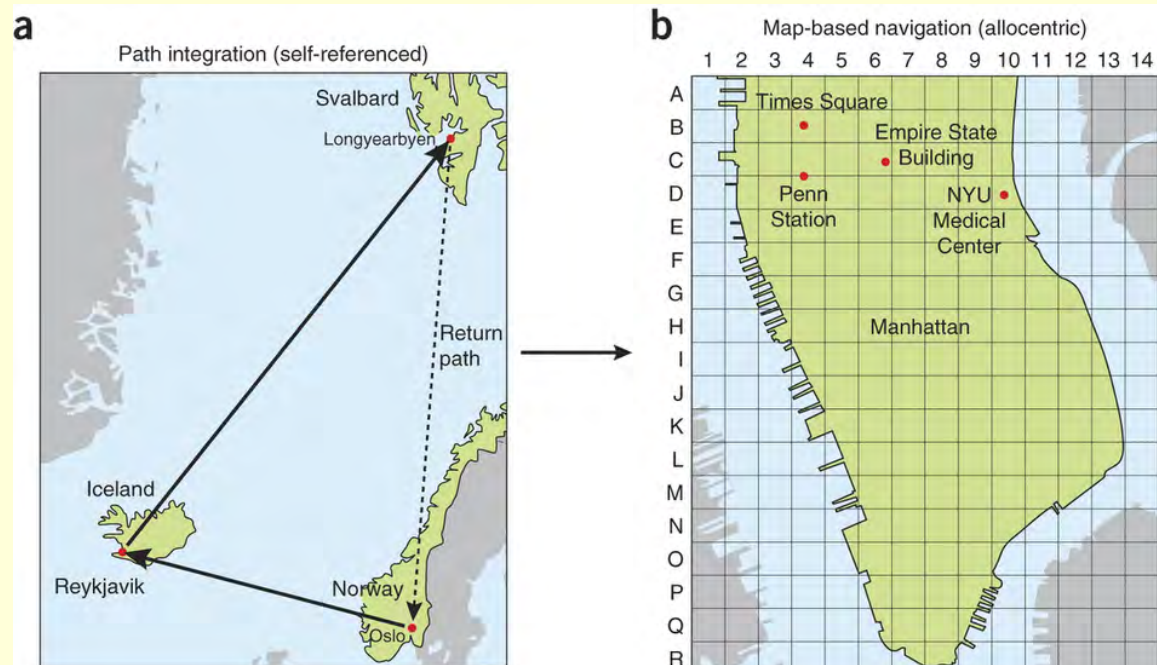
Published online 28 **January 2013**

http://www.nature.com/neuro/journal/v16/n2/full/nn.3304.html?WT.ec_id=NEURO-201302

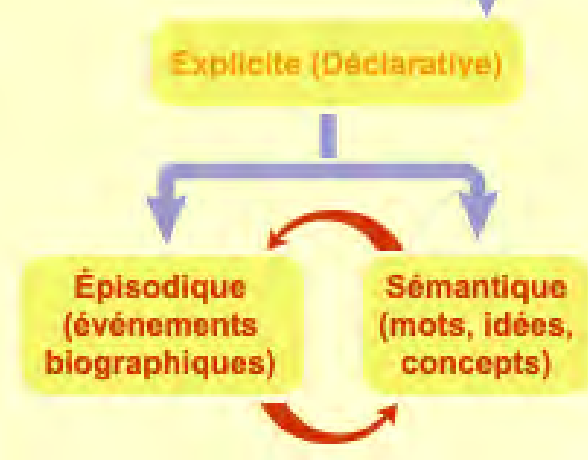
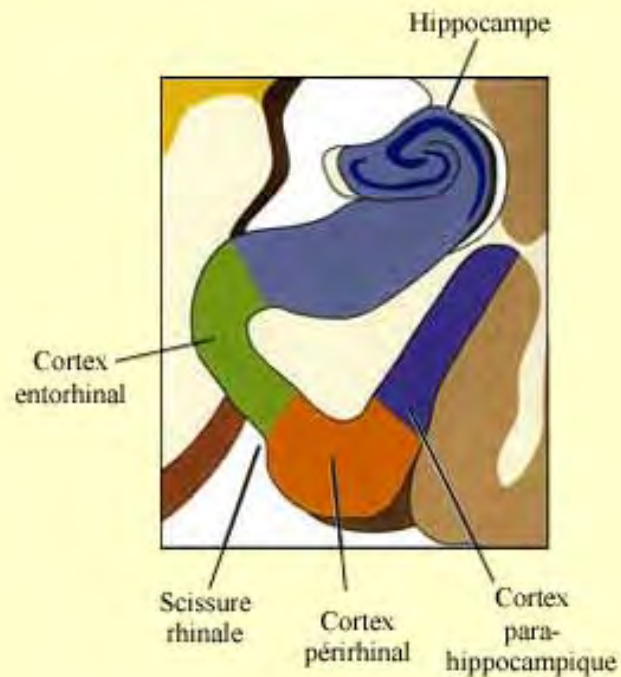
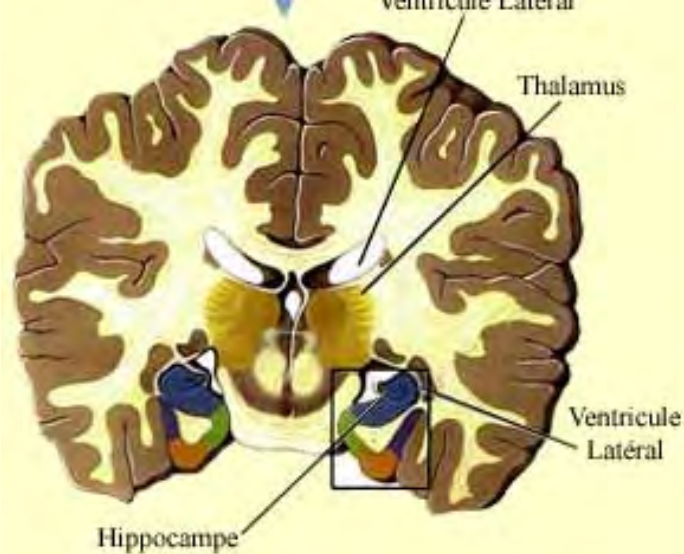
Pour naviguer dans l'espace, on dispose de deux mécanismes interreliés qui fonctionnent normalement ensemble :

- 1) Navigation **egocentrique** (“parcours mental”) : calcule les coordonnées basées sur l'intégration des déplacements et la connaissance des positions préalables
- 2) Navigation **allocentrique**: donne de l'information statique dans un cadre de référence (relations spatiales entre les indices dans l'environnement);

La **disponibilité** plus ou moins grande d'indices extérieurs peut toutefois **favoriser** plus ou moins l'une des deux stratégies (peu d'indices ou l'obscurité favorisant par exemple le système egocentrique).

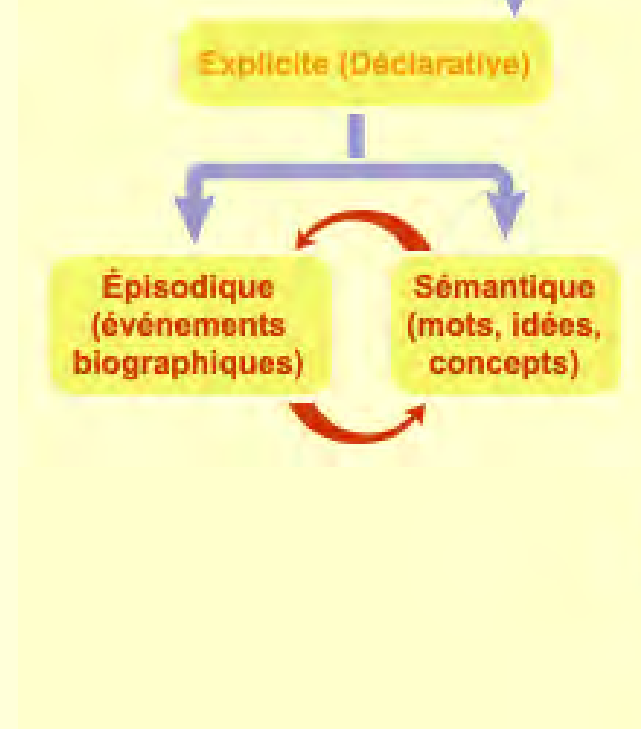


Or les structures cérébrales impliquées dans la navigation spatiale sont les même qui sont impliquées dans la mémoire déclarative humaine, soit **l'hippocampe et le cortex entorhinal**.



Et comme pour la navigation, la mémoire déclarative prend **deux formes distinctes** : la **mémoire sémantique**, celle de nos connaissances sur les choses dans le monde,

et la **mémoire épisodique**, celle de notre histoire de vie à la première personne.



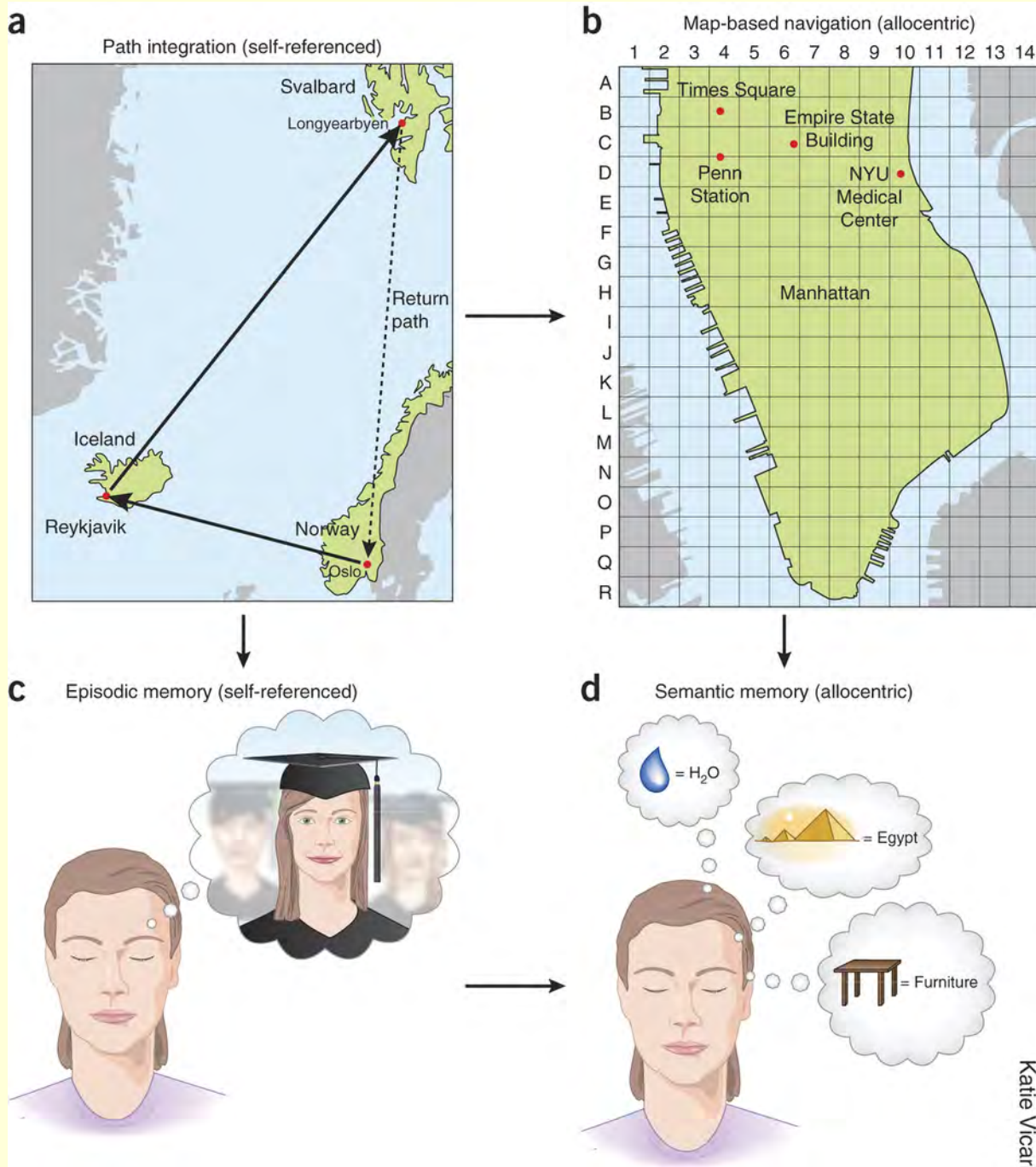
Cet article va donc regarder comment nos “voyages dans l’espace” pourraient être reliés aux “voyages dans le temps” de notre mémoire.

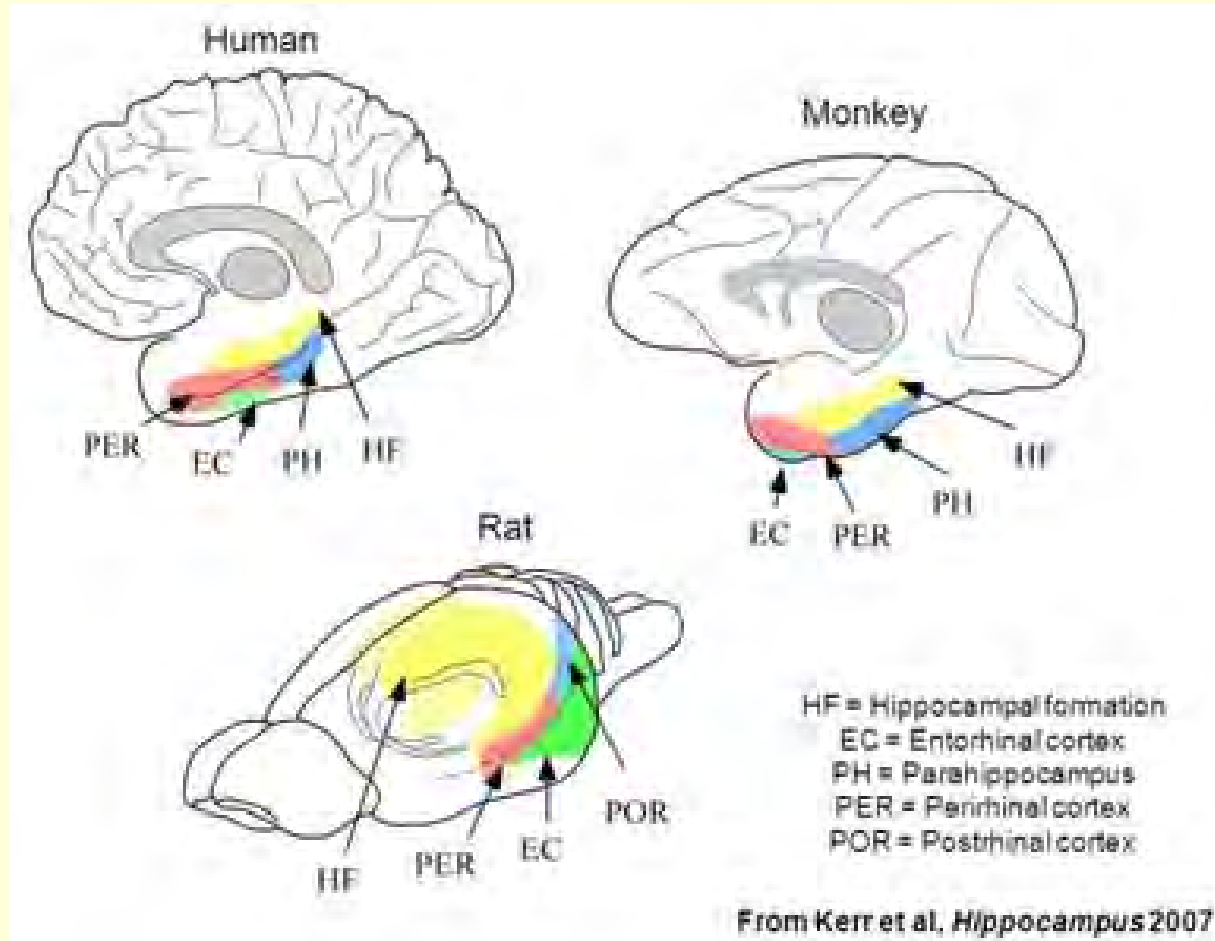
Ainsi, il semble que nos connaissances **sémantiques** s’acquièrent à mesure que des épisodes répétés sont enregistrés par notre mémoire épisodique, de sorte que ces connaissances deviennent éventuellement indépendantes du contexte.

Un processus très similaire à la formation de **cartes allocentriques** basées sur l’exploration répétées de l’environnement.

D'où le parallèle proposé : notre mémoire **sémantique** dériverait de nos capacités de navigation allocentrique et notre mémoire **épisodique** de nos capacités de navigation egocentrique.

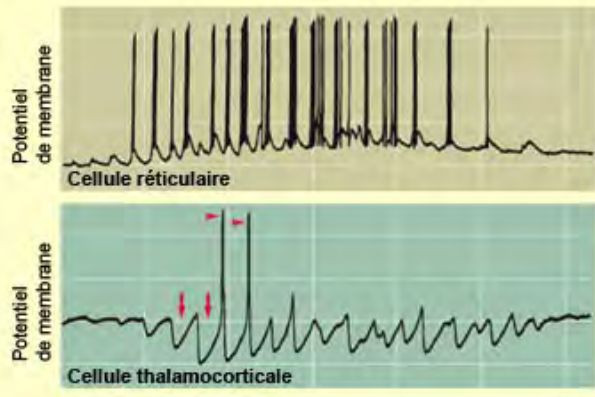
Et les mêmes réseaux de neurones supporteraient les **deux formes de voyage, spatiale et temporelle**.





D'où leur hypothèse d'une continuité phylogénétique de la navigation spatiale et de la mémoire chez les mammifères, y compris chez l'humain :

« we propose that mechanisms of memory and planning have evolved from mechanisms of navigation in the physical world»



L'approche dominante a toujours considéré que les neurones encodent l'information en terme de leur **taux de décharge**,

alors que la synchronisation relative entre les neurones était considérée moins importante.

Mais beaucoup de données se sont accumulées et montrent qu'il y a une **“valeur ajoutée”** dans la **synchronisation temporelle précise** des potentiels d'action,

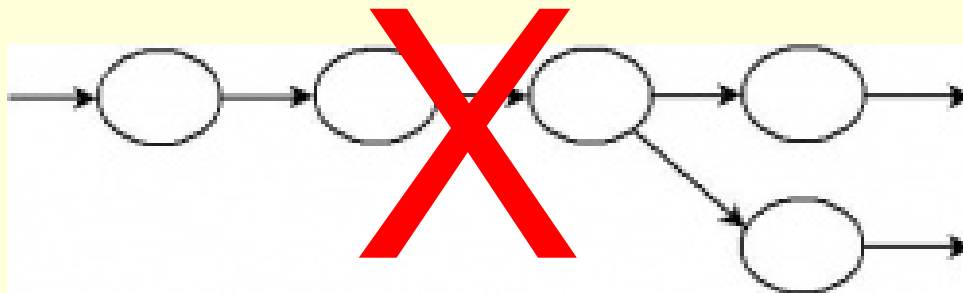
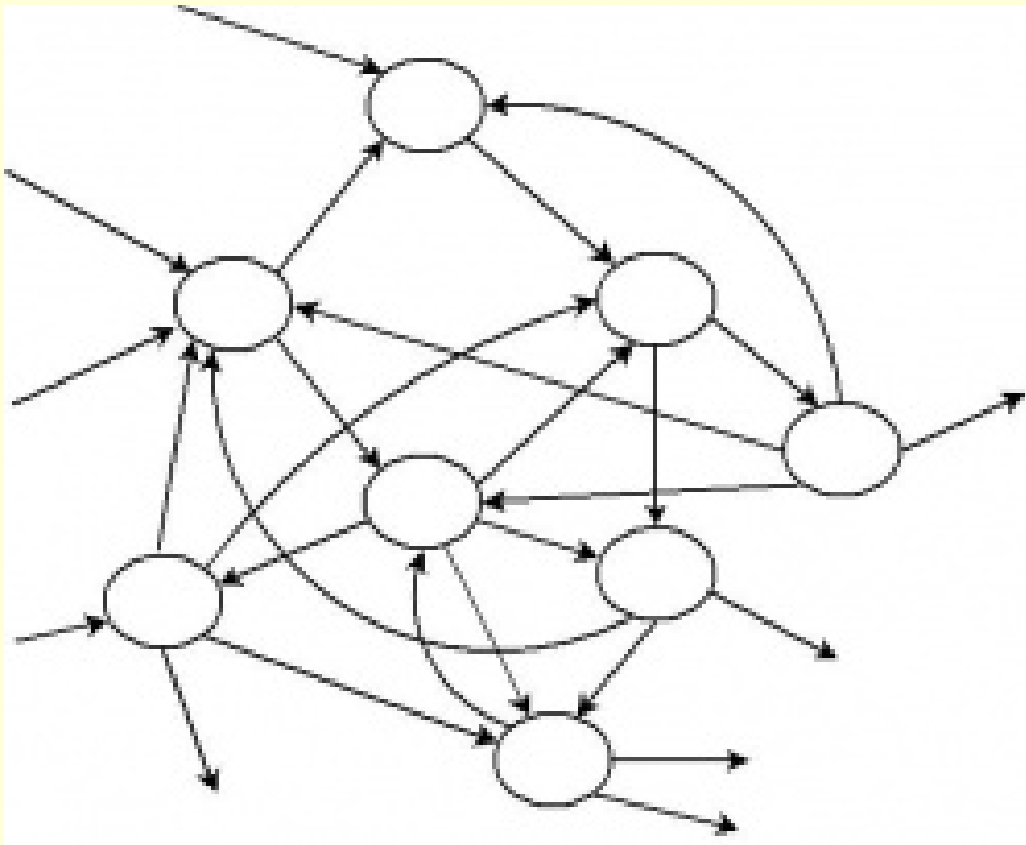
August **2011** (Vol. 54, No. 8)

Cognitive Computing

Dharmendra S. Modha, et al.

<http://cacm.acm.org/magazines/2011/8/114944-cognitive-computing/fulltext>

Un peu de théorie : les système complexe chaotique



Un **système complexe** est un ensemble constitué d'un grand nombre d'entités en interaction locale et simultanée, ce qui empêche l'observateur de prévoir son comportement ou son évolution par le calcul linéaire.

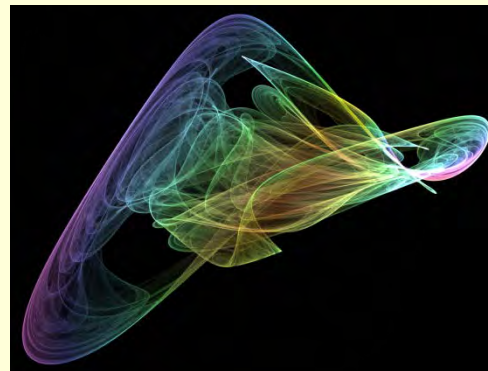
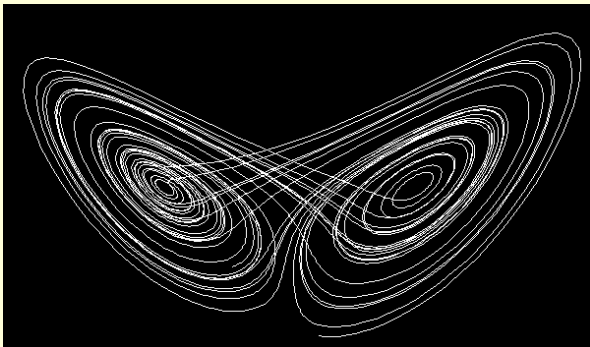
En général, ils présentent des **caractéristiques** comme :

- **des boucles de rétroaction**, qui sont une des raisons de la non-linéarité du comportement du système : "emballement", "relaxation" ou "oscillation autour du point fixe" ;
- les composants peuvent être eux-mêmes des systèmes complexes ("niveaux");
- auto-organisation et émergence de propriétés ou de structures cohérentes;
- brisure de symétrie : la connaissance d'une partie du système ne permet pas d'affirmer que le reste du système est en moyenne dans le même état
- plusieurs comportements possibles sont en compétition, certains sont simples, d'autres **chaotiques**.

Jusqu'au milieu du XXe siècle, on distinguait deux types de phénomènes naturels : les phénomènes aléatoires, qui sont par conséquent imprévisibles, et les phénomènes obéissant à une loi déterministe, qui de ce fait sont prévisibles. Autrement dit, connaissant leurs conditions initiales, on pouvait prédire leur comportement futur.

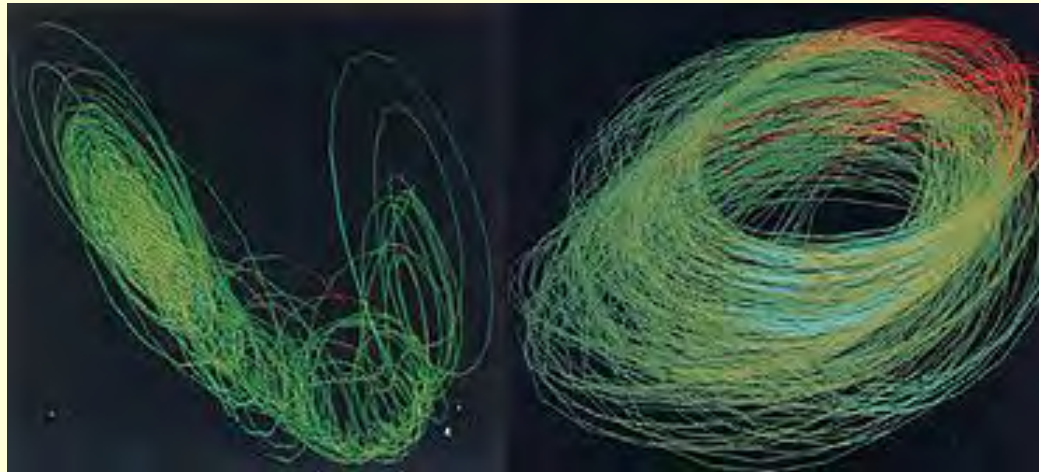
Or on s'est aperçu qu'une légère modification des conditions initiales de certains systèmes décrits par des lois déterministes peut suffire à rendre imprévisible son comportement. On dit de ces systèmes **sensibles aux conditions initiales** qu'ils sont "**chaotiques**".

Les grandeurs qui définissent ces systèmes chaotiques, loin de varier dans le temps de manière absolument aléatoire et illimitée, apparaissent confinées, ou si l'on veut «tenues en laisse», par un élément d'ordre appelé «**attracteur étrange**».



Walter J. Freeman constate que **la connectivité neuronale du cerveau humain engendre une telle activité chaotique** qui obéit, comme les phénomènes météorologiques, aux lois de la dynamique non linéaire (ou « chaos déterministe »).

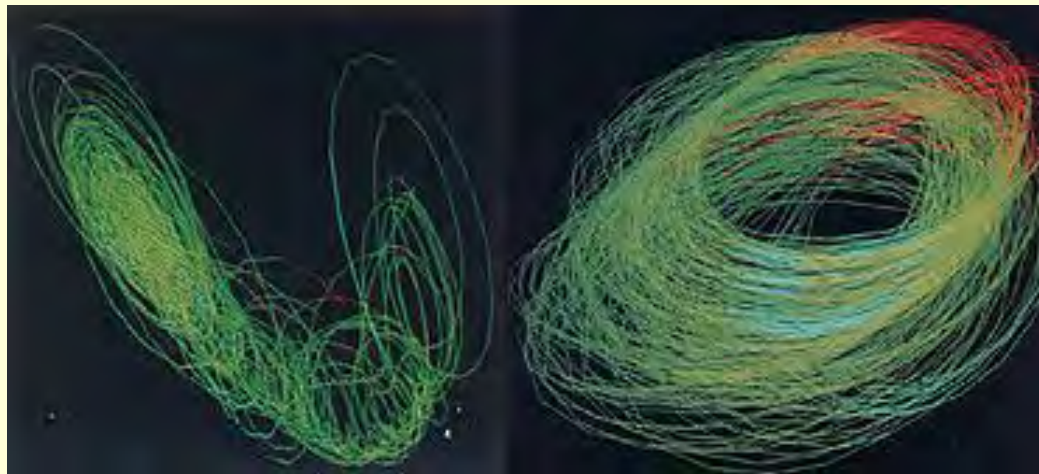
Il fait donc appel aux **outils mathématiques de la dynamique non-linéaire** pour interpréter les états électriques observés. Et en analysant les électroencéphalogrammes (EEG) de cerveaux durant de multiples tâches, il a pu montrer que les différents rythmes du cerveau humain obéissent bien aux "lois" du chaos spatio-temporel.



"PHASE PORTRAITS" made from electroencephalograms (EEGS) generated by a computer model of the brain reflect the overall activity of the olfactory system at rest (above) and during perception of a famfflar scent (right). Resemblance of the portraits to irregularly shaped, but stal structured, cous of wire reveals that brain activity in both conditions is chaotic: complex but having some underlying order.

Derrière ce qui ne semble être que du « bruit », ces fluctuations chaotiques révèlent des régularités et des propriétés, comme par exemple une capacité de changements rapides et étendus, qui sont **compatibles avec celles de la pensée humaine**.

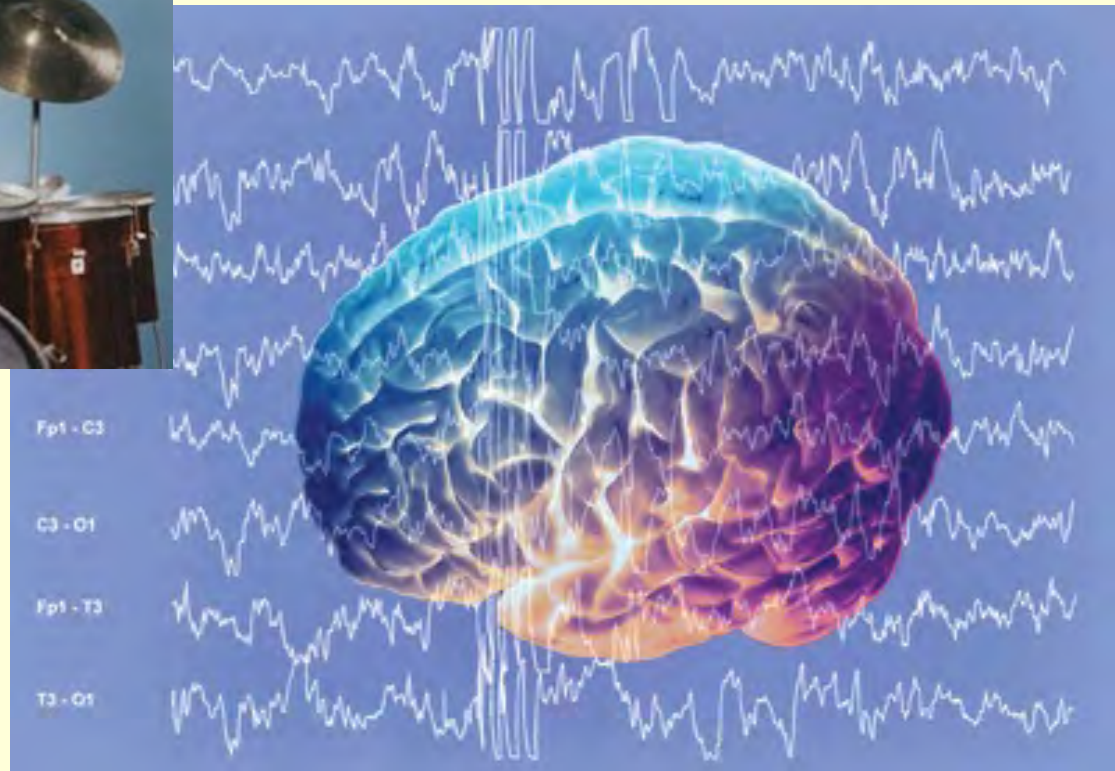
La capacité du cerveau de transformer presque instantanément les inputs sensoriels en perceptions conscientes en est un autre exemple.



"PHASE PORTRAITS" made from electroencephalograms (EEGS) generated by a computer model of the brain reflect the overall activity of the olfactory system at rest (above) and during perception of a famfflar scent (right). Resemblance of the portraits to irregularly shaped, but stal structured, cous of wire reveals that brain activity in both conditions is chaotic: complex but having some underlying order.

- **B) Oscillation et synchronisation neuronale**

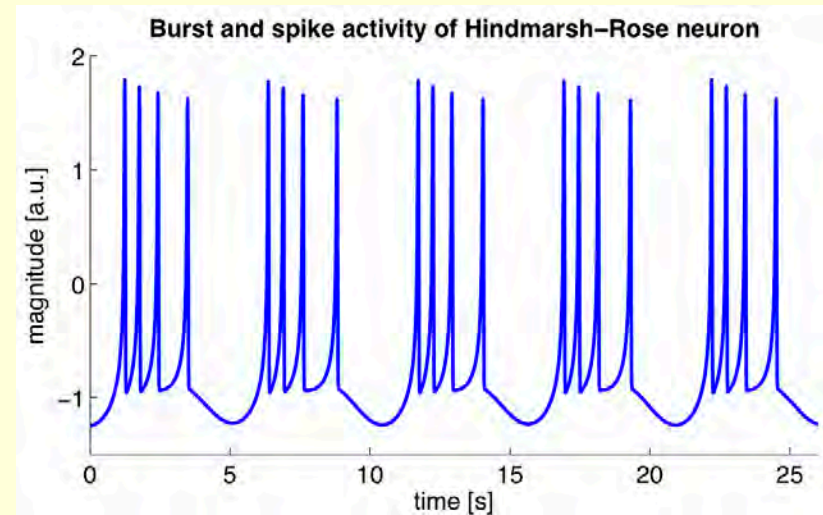
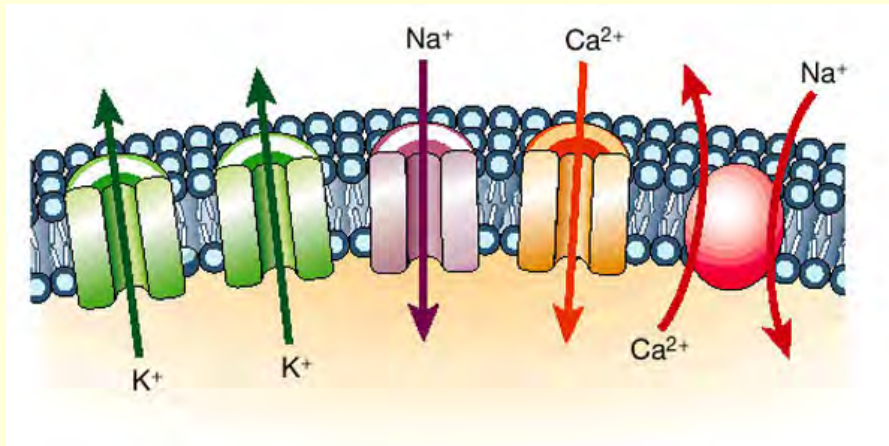
On va donc parler de rythmes... mais de rythmes cérébraux !



György Buzsáki : les phénomènes cycliques comme les oscillations neuronales sont omniprésents dans la nature.

Il suffit que **deux forces s'opposent** pour que le calme plat soit rapidement **remplacé par un rythme**.

Et notre cerveau regorge de forces qui s'opposent, à commencer par les **canaux ioniques** qui **dépolarisent** ou **hyperpolarisent** les neurones.

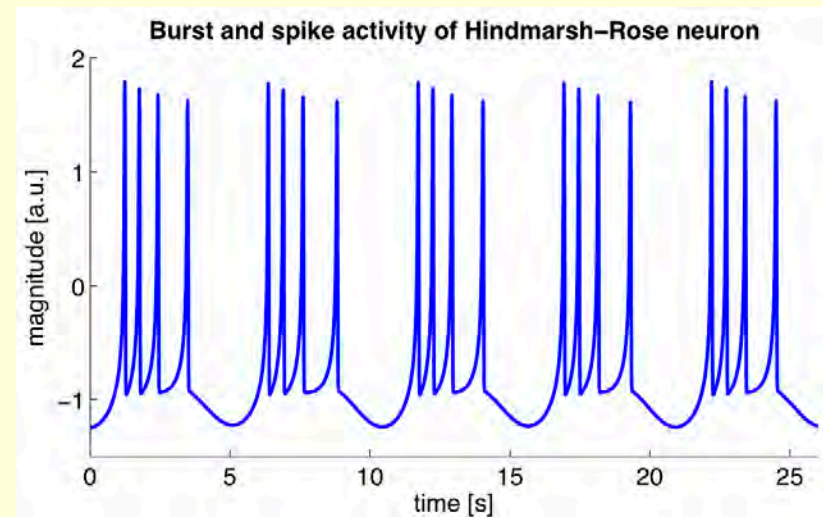
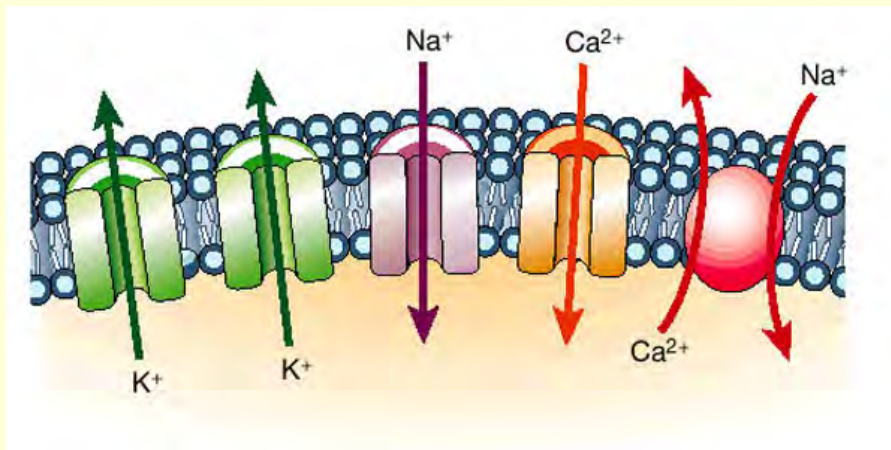


“nature went to a lot of trouble bringing together these channels at the right densities and location just to serve one purpose: **oscillation.**”

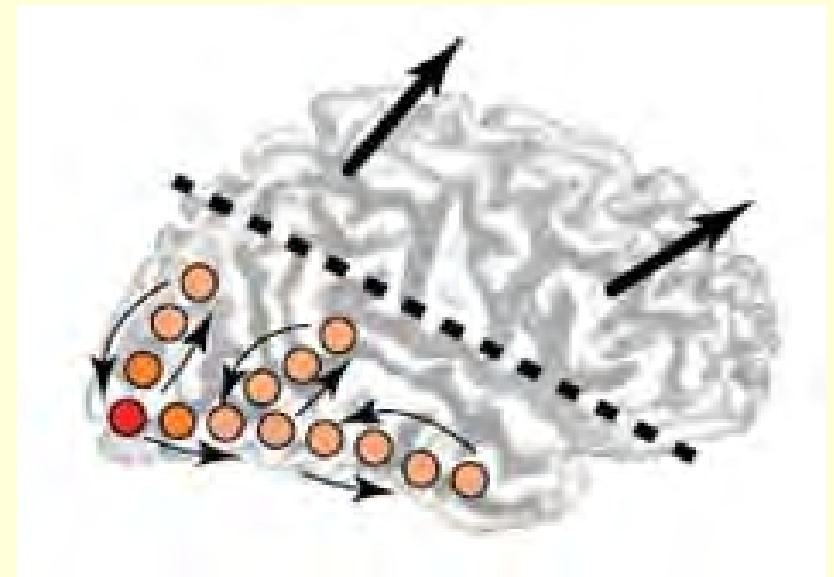
- Buzsáki 2006

[...] Llinás' findings revealed that the **neurons are oscillators**

- William Bechtel (2013)



“If there’s input to the nervous system, fine. It will react to it.

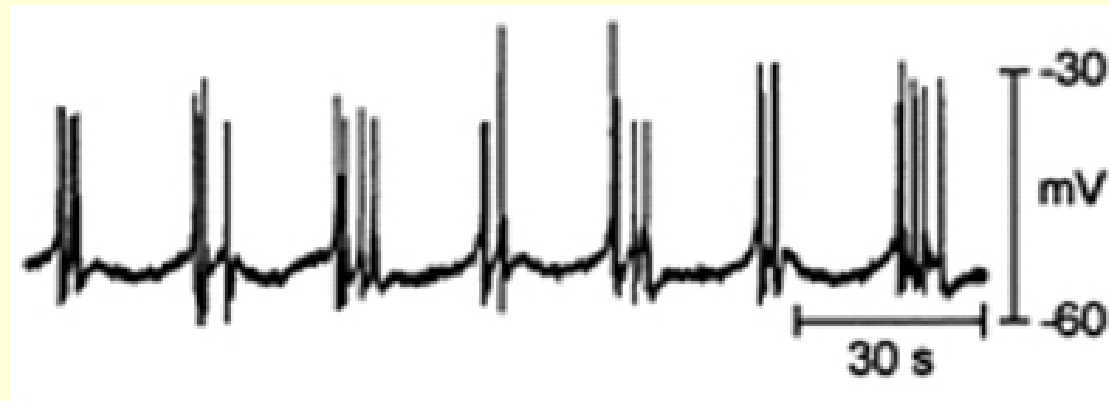


Activité « Bottom up »

But the nervous system is primarily a device for generating action spontaneously. It’s an ongoing affair.

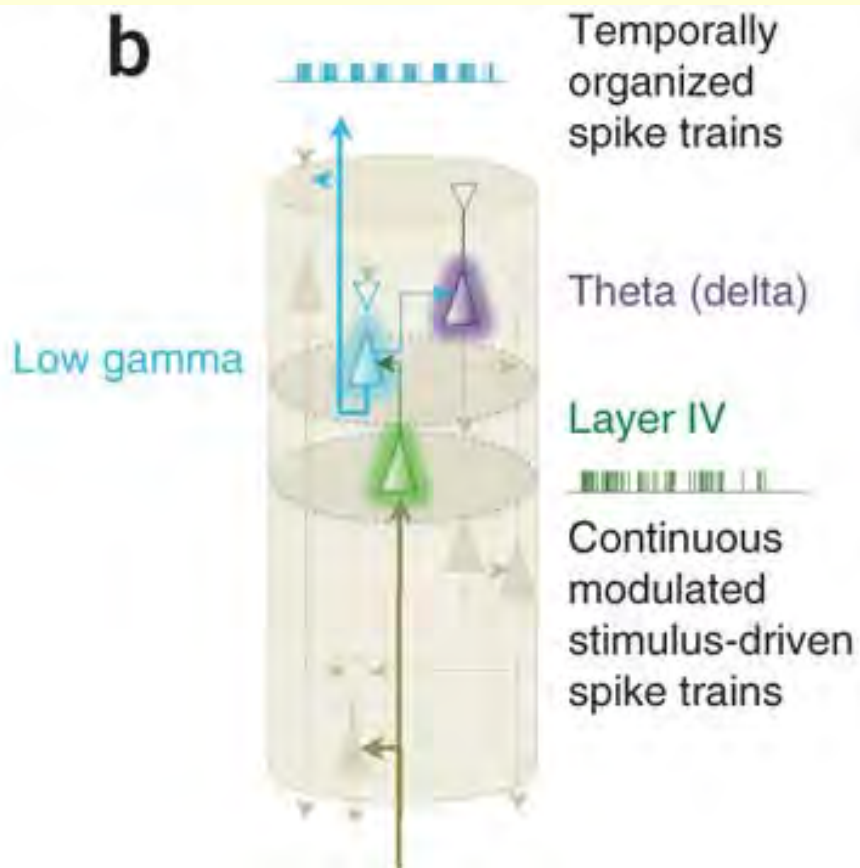
The biggest mistake that people make is in thinking of it as an input-output device.”

~ Graham Hoyle, quoted in William Calvin’s *The Cerebral Symphony* (p. 214)

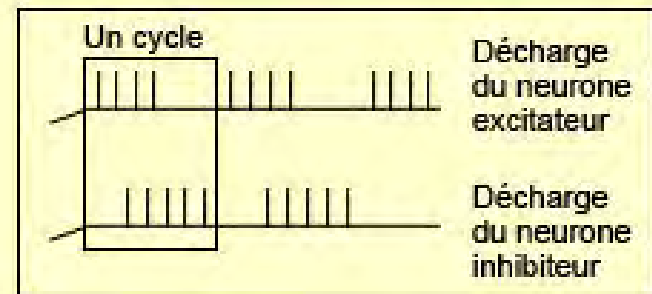
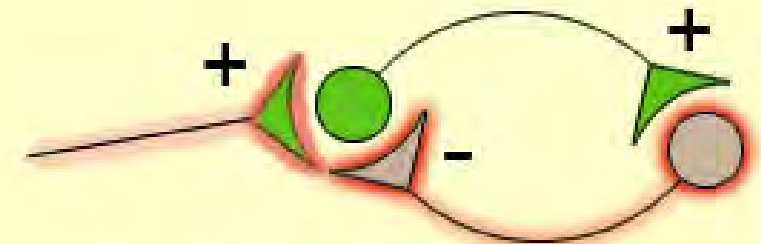
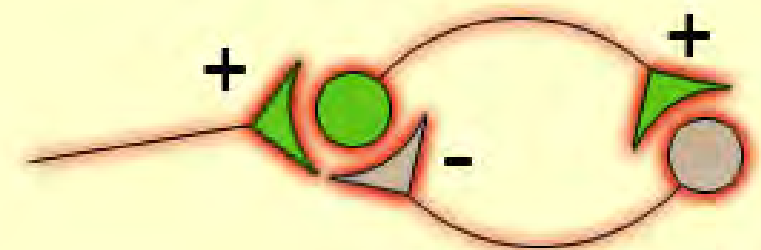
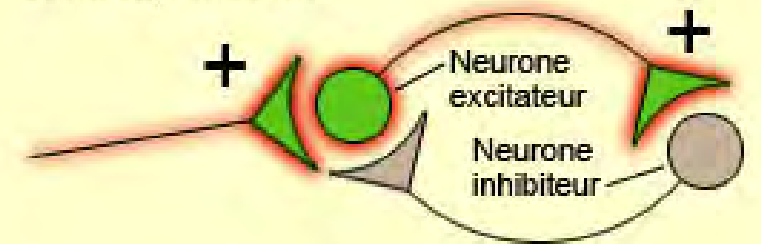


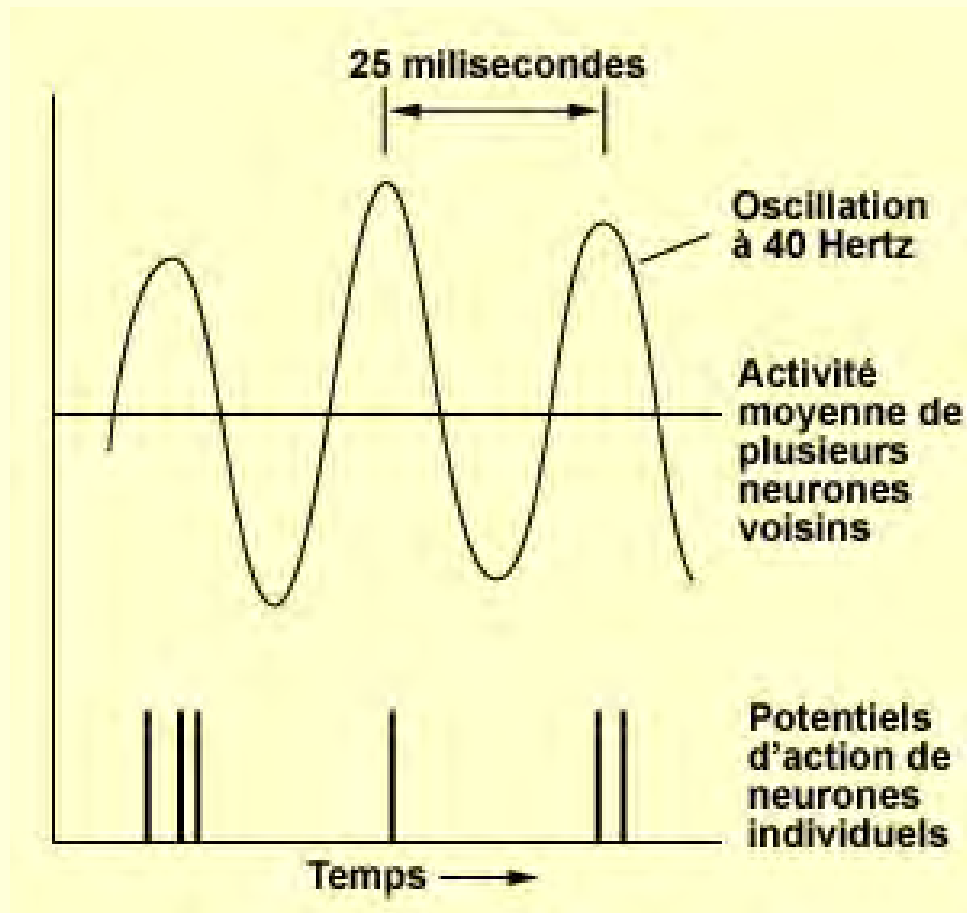
Mais l'activité rythmique cérébrale n'est pas nécessairement **endogène** à un neurone.

Elle peut venir de **l'interaction entre des neurones inhibiteurs et excitateurs...**

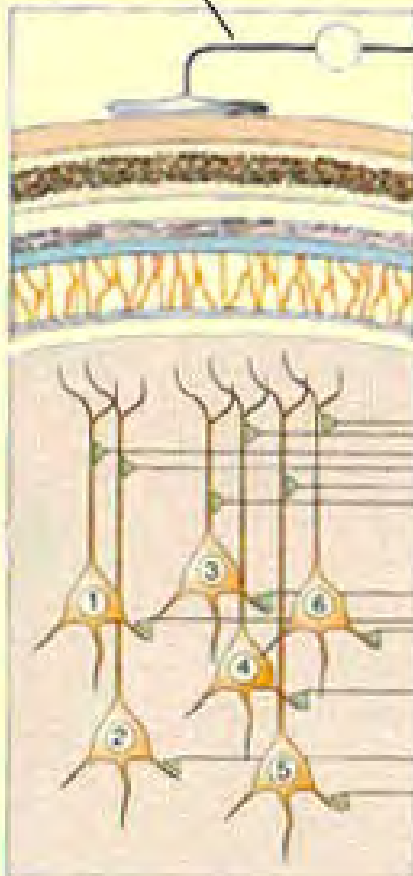


Afférence excitatrice active en permanence

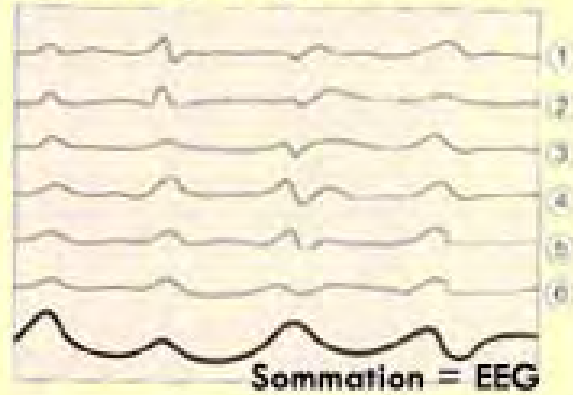




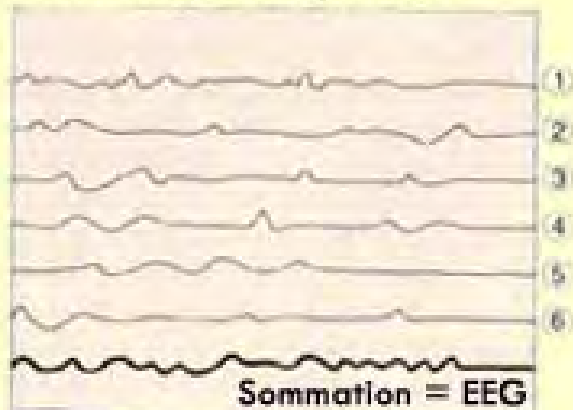
Électrode d'EEG

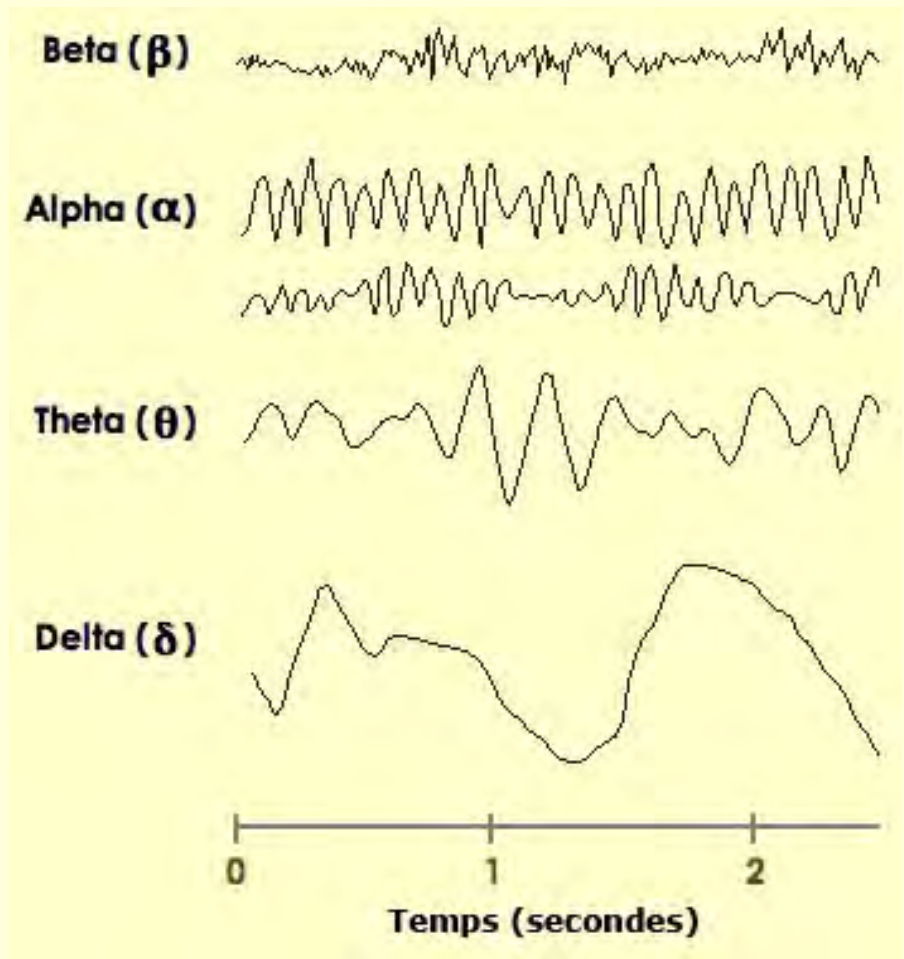


Décharges synchronisées



Décharges irrégulières





Delta



Theta



Alpha



Mu



Beta

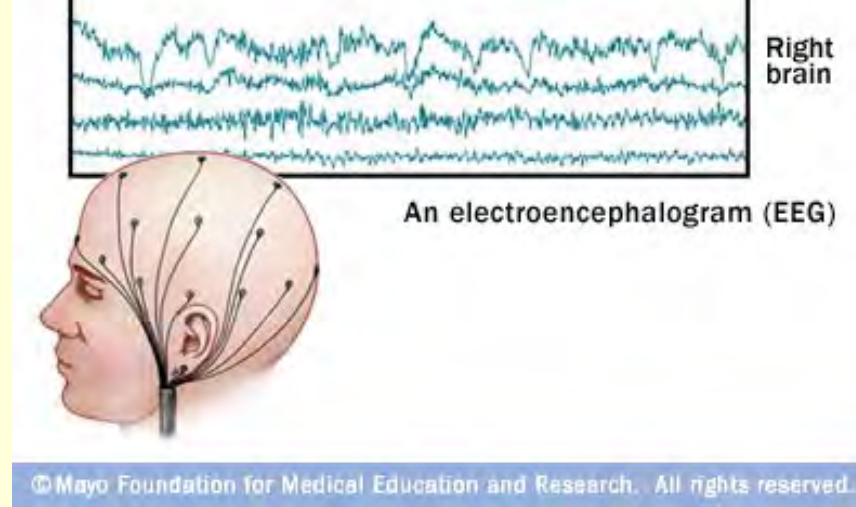


Gamma



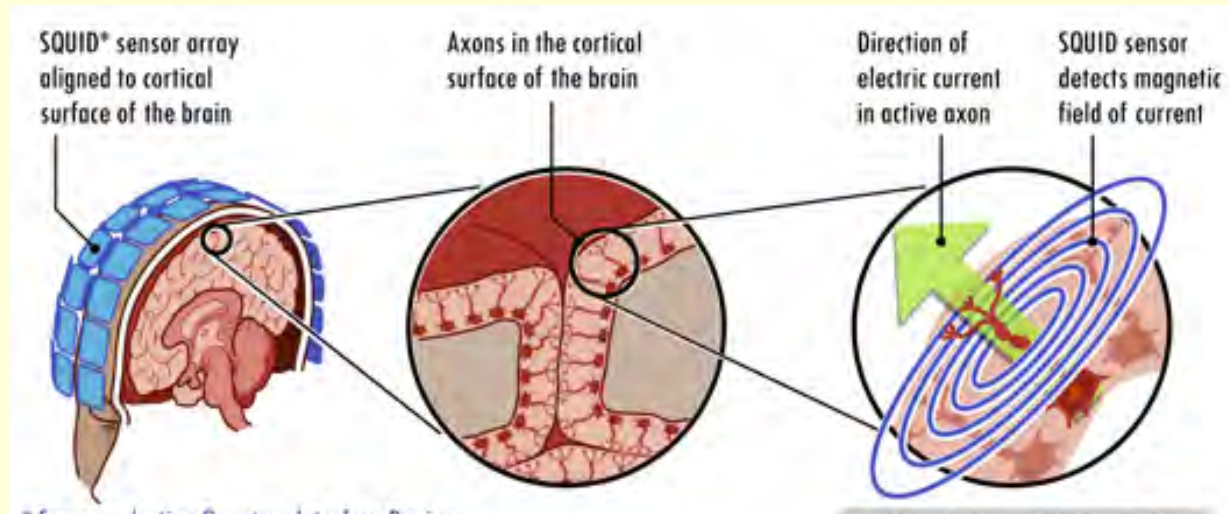
Électroencéphalogramme (EEG)

L'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG) sont deux techniques **non invasive** pour enregistrer l'activité du cerveau.



Les oscillations recueillies, dont la fréquence va de < 1 Hz à > 100 Hz, correspondent à l'**activité globale** des neurones du cerveau **en temps réel**.

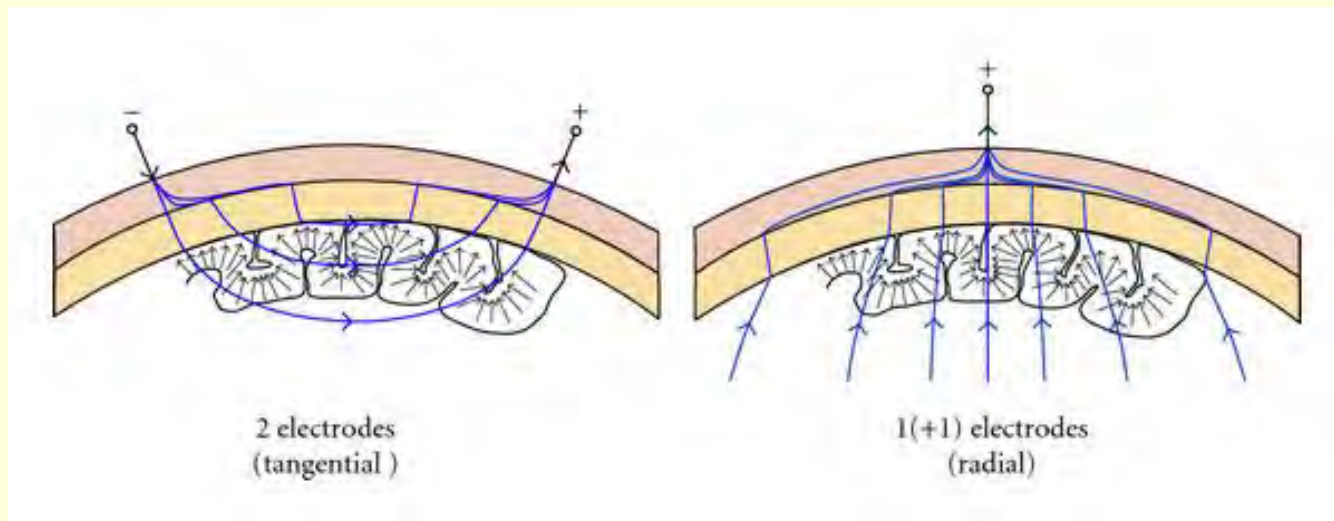
Alors que l'**EEG** enregistre l'activité électrique du cerveau à l'aide d'électrodes appliquées sur le scalp, la **MEG** mesure le champ magnétique associé à ce courant électrique grâce à des détecteurs sensibles aux champs magnétiques alignés sur le crâne.



Le potentiel électrique d'un seul neurone est beaucoup trop faible pour être détecté par l'EEG ou la MEG. Donc toujours l'activité synchrone de populations entières de milliers ou de millions de neurones qui est détectée.

Ce sont les **neurones pyramidaux du cortex** qui produisent le plus de signal car il sont alignés et ont tendance à décharger de façon synchrone.

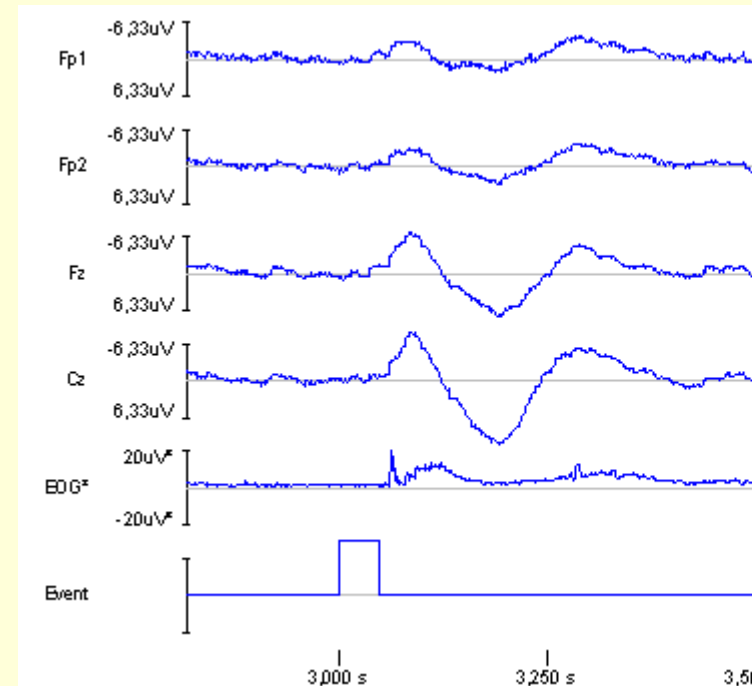
Comme le voltage diminue avec le carré de la distance, l'activité dans les **structures sous-corticales** est plus difficile à détecter.



- Premier enregistrement d'un **EEG** chez l'humain : Hans Berger, en **1924**



- Dans les années **1970** : développement permettant de relier l'activité corticale de l'EEG avec la présentation d'un stimulus (**potentiels évoqués**)
- **Exemple** : Kutas et Hillyard trouve en **1980** que lorsque le dernier mot d'une phrase est anormal, l'EEG montre une déflexion négative environ 400 millisecondes après.



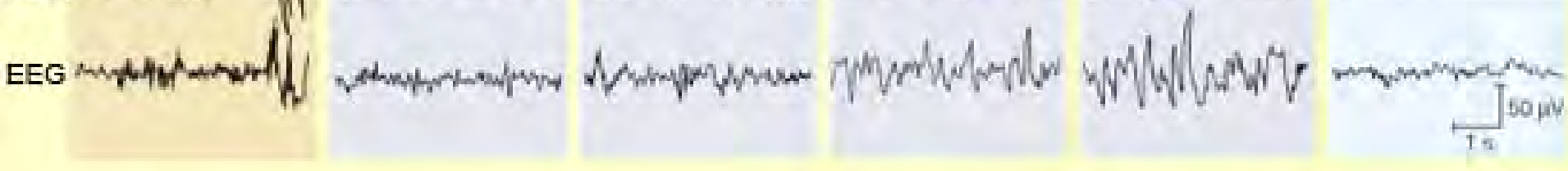


EEG

- Peu d'info sur la localisation de l'activité
mais bonne résolution temporelle

- **En clinique** : réfère à l'enregistrement de l'activité électrique spontanée du cerveau, d'habitude entre 20 et 40 minutes, grâce à des électrodes appliquées sur le scalp
- Utilisation fréquente en neurologie : détection de foyers **épileptiques**
- Aussi : diagnostic de coma, de mort cérébrale





ÉVEIL

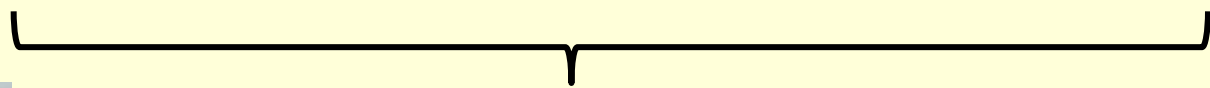
I

II

III

IV

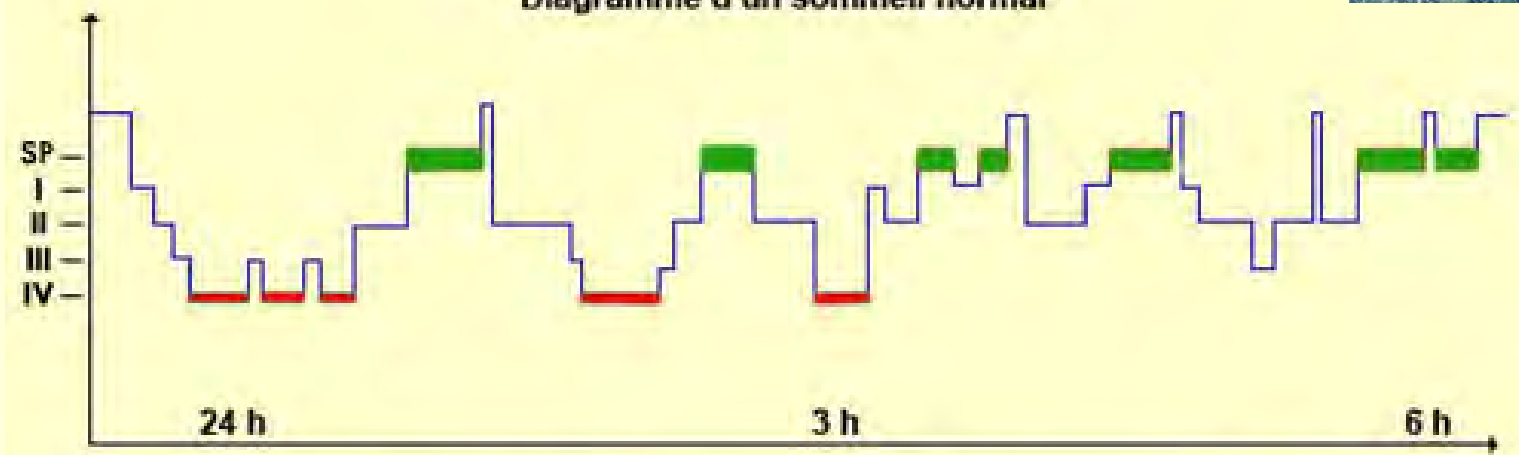
REM



RÊVE



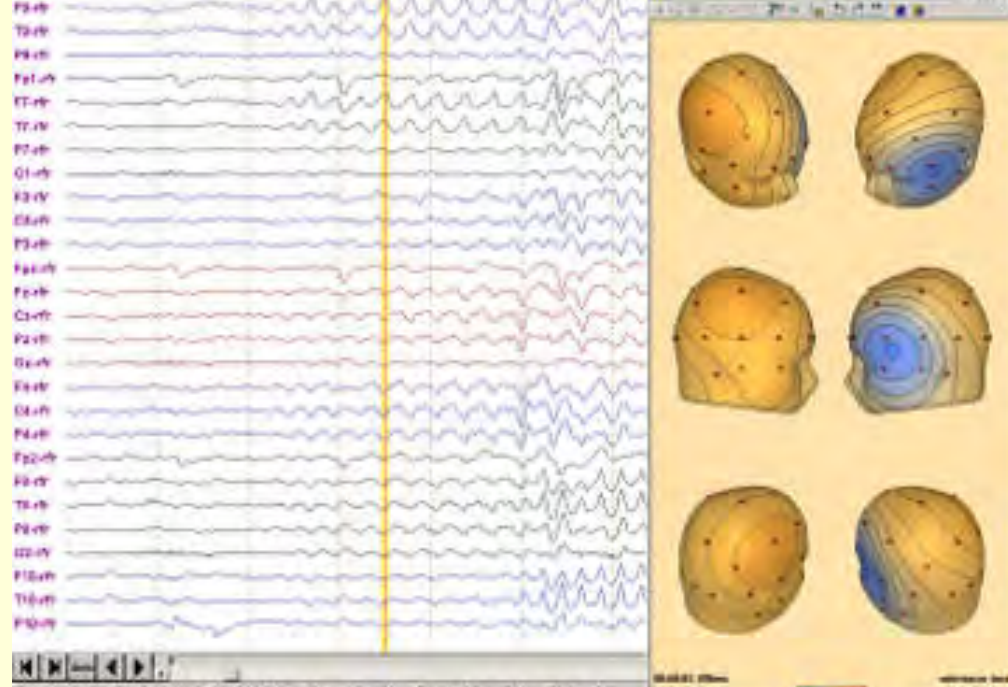
Diagramme d'un sommeil normal



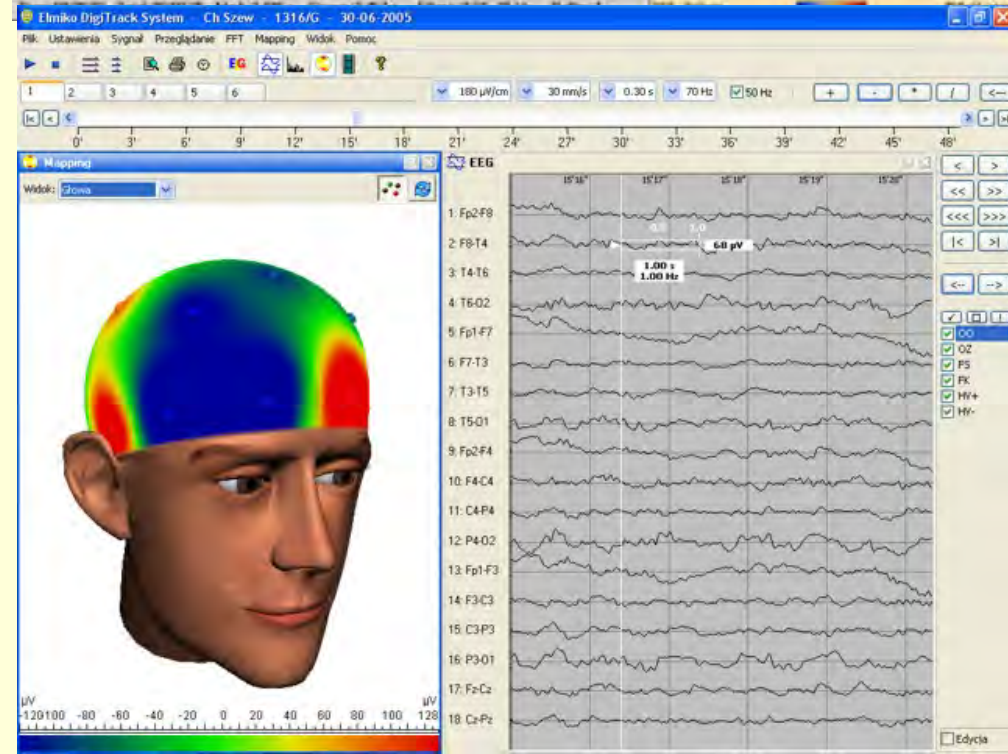
Sommeil lent : I à IV ———
 Sommeil profond : IV ———

Sommeil paradoxal : V ———

- Ce signal oscillatoire peut être cartographié sur la surface cérébrale (avec de fausses couleurs semblables à l'IRMf) et animé en temps réel



- Ces cartes cérébrales sont toutefois plus diffuses dans l'espace et donc moins précises anatomiquement que l'IRMf

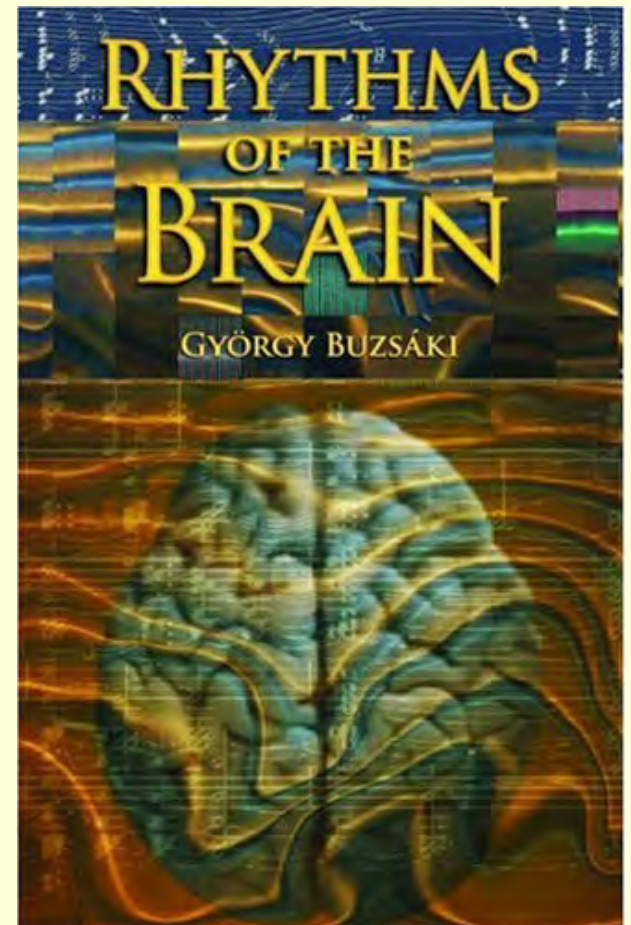


Rôle(s) fonctionnel(s) de ces oscillations

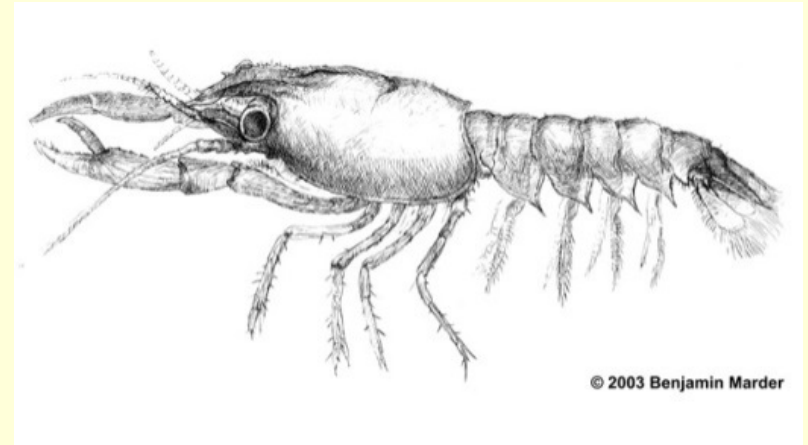
Il fut un temps, pas si lointain dans l'histoire des neurosciences, où le caractère chaotique de l'ensemble de ces oscillations, **associé à du bruit de fond**, était peu considéré, voire ramené à un épiphénomène sans importance.

Cette époque est toutefois bien révolue.

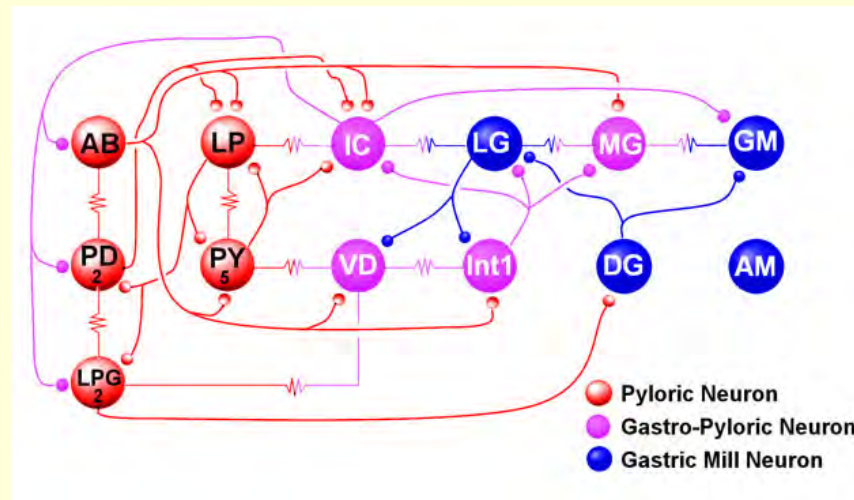
En effet, la dimension temporelle de l'activité cérébrale qui se traduit par ces rythmes cérébraux est maintenant au cœur des travaux dans des champs de recherche complexes comme le sommeil ou la conscience.



Il faut d'abord noter que l'on observe de nombreux rythmes d'activité dans les systèmes nerveux autres que chez l'humain, en particulier chez les **invertébrés**.



C'est ainsi qu'on a pu identifier dans le système nerveux somatogastrique du homard un circuit nerveux reliant une trentaine de neurones capable de générer **deux rythmes d'activité différents et intrinsèques à ce circuit**.



Captivating Rhythm

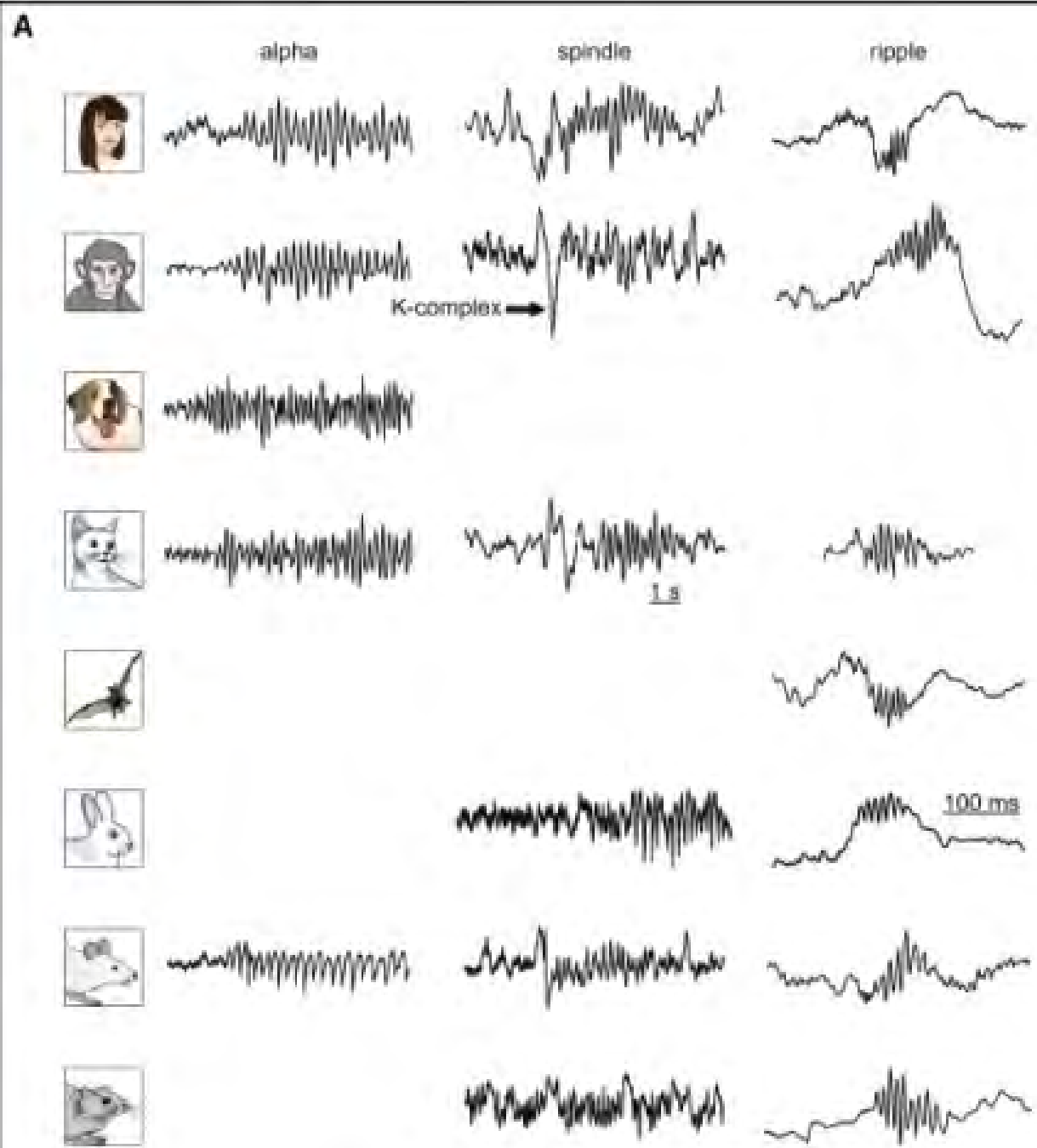
<http://www.brainfacts.org/brain-basics/neural-network-function/articles/2009/captivating-rhythm/>

2013

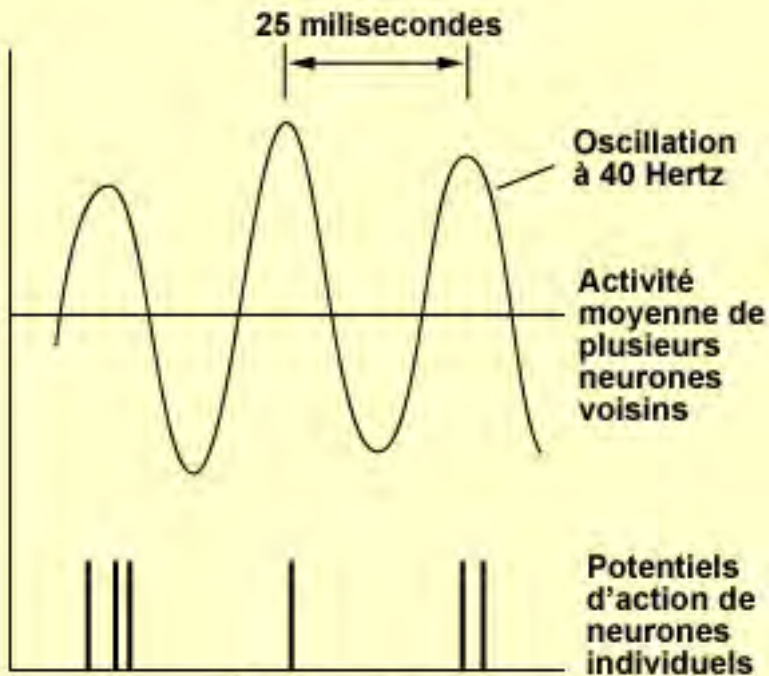
Scaling Brain Size, Keeping Timing: Evolutionary Preservation of Brain Rhythms

György **Buzsáki**, Nikos
Logothetis and Wolf
Singer

Neuron, Volume 80, Issue
3, 751-764,



B



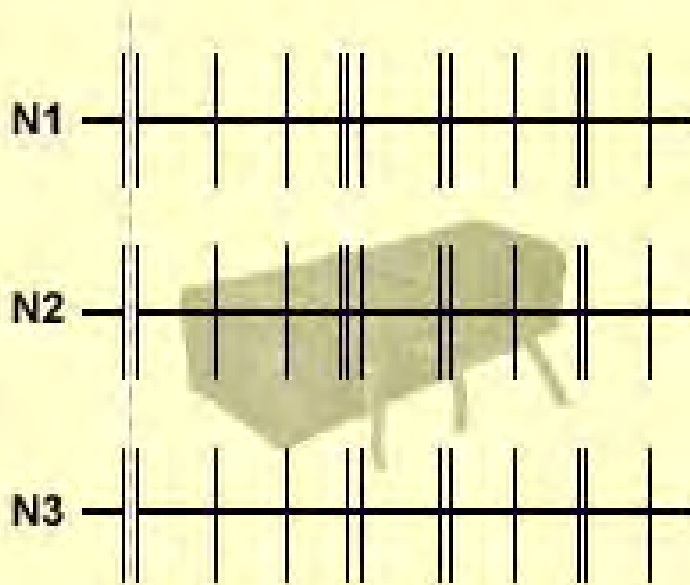
Oscillations

(selon un certain rythme
(en Hertz))

et

Synchronisation
(activité simultanée)

sont des phénomènes
différents mais souvent
liés !



Lien oscillation - synchronisation

Les **oscillations** sont une façon très **économique** pour le cerveau de favoriser une synchronisation d'activité neuronale **soutenue**, rappelle György Buzsáki.

Car lorsque deux populations de neurones oscillent au même rythme, il devient beaucoup **plus facile** pour elles de synchroniser un grand nombre d'influx nerveux en **adoptant simplement la même phase** dans leur oscillation.

Du coup, ce sont des assemblées de neurones **entières** qui se reconnaissent et se parlent.

Rodolfo Llinás, qui a travaillé sur le rôle des rythmes neuronaux que l'on observe entre le thalamus et le cortex, rappelle pour sa part

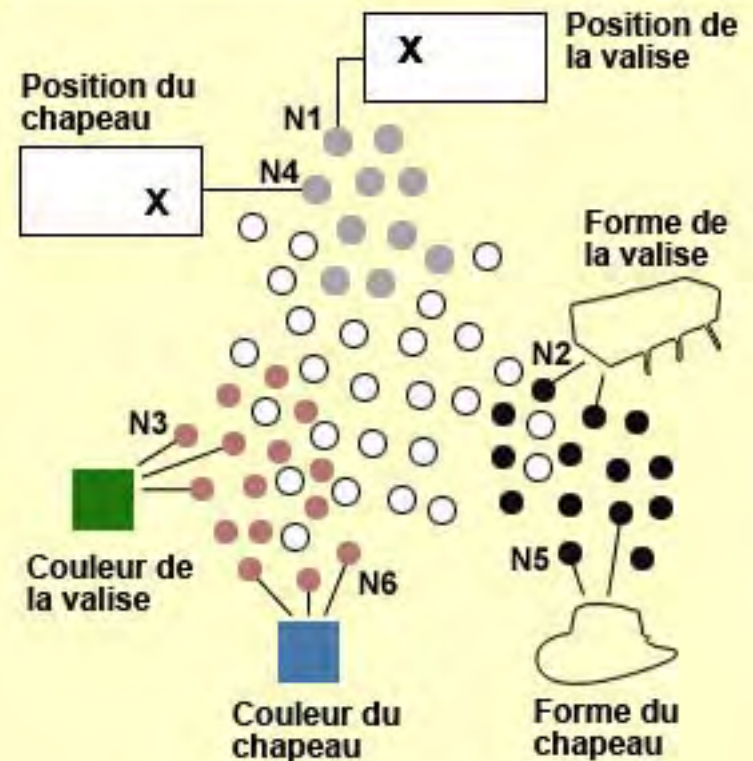
l'importance des oscillations neuronales **pour synchroniser**
différentes propriétés d'une perception,

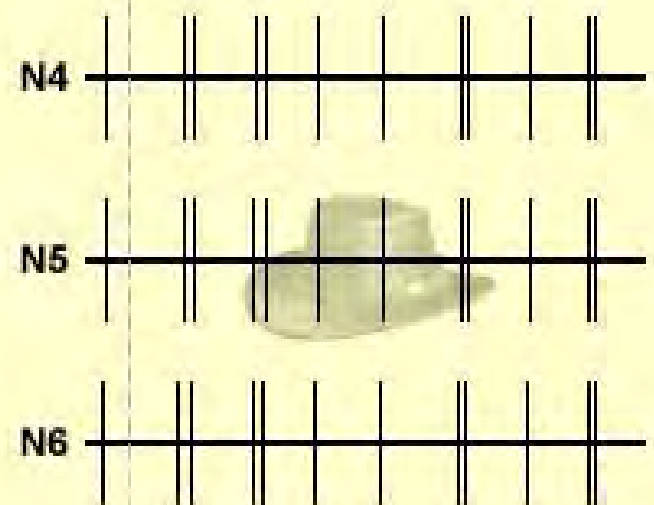
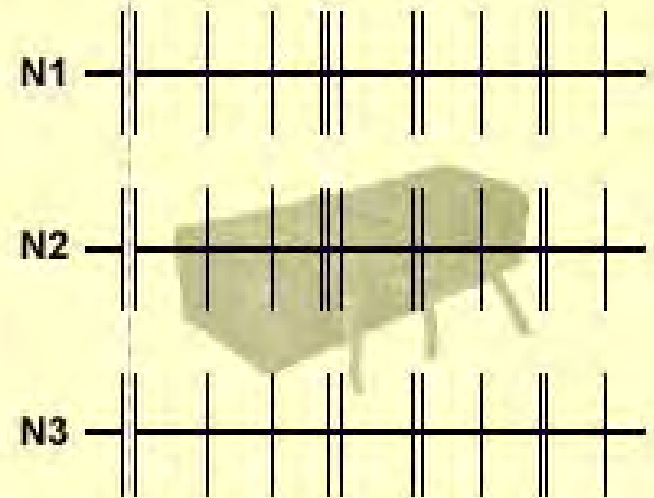
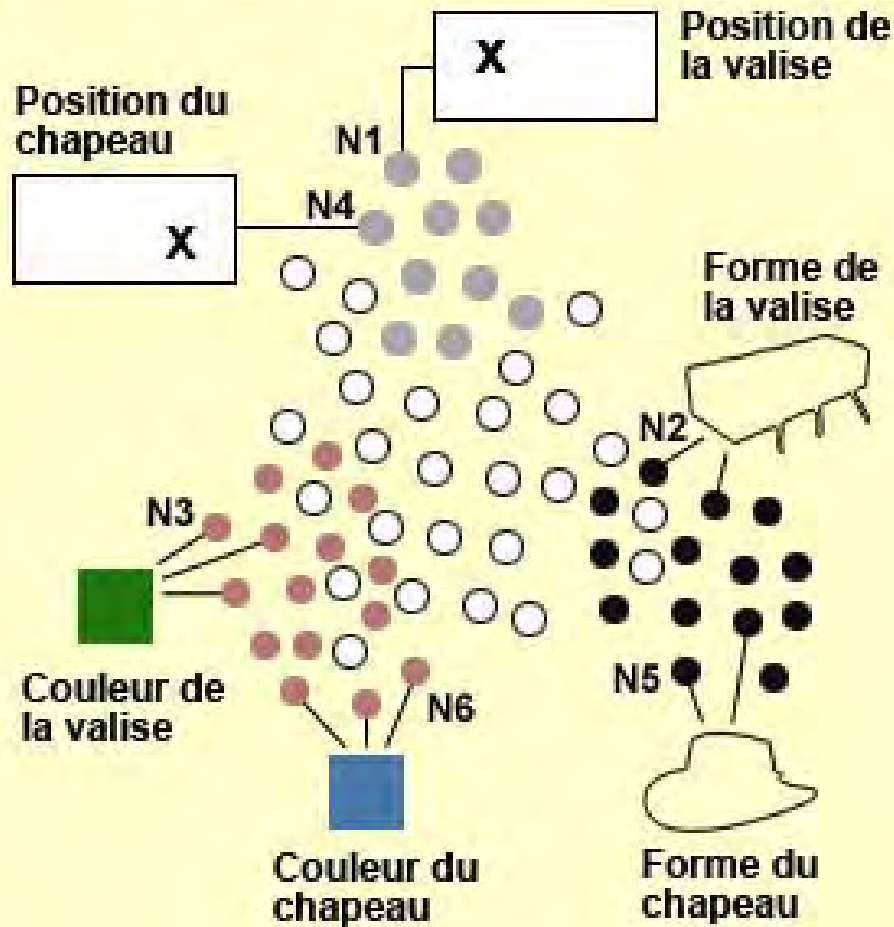
propriétés qui activent souvent des **régions distinctes et distantes**
dans le cerveau.

Car si des **régions distinctes** des aires visuelles réagissent à la forme, à la couleur, à l'emplacement, etc...

Alors on peut se demander **comment les caractéristiques d'un même objet sont-elles mises ensemble** pour former la perception consciente et distincte que l'on a de chacun des deux objets, sans en mélanger les caractéristiques ?

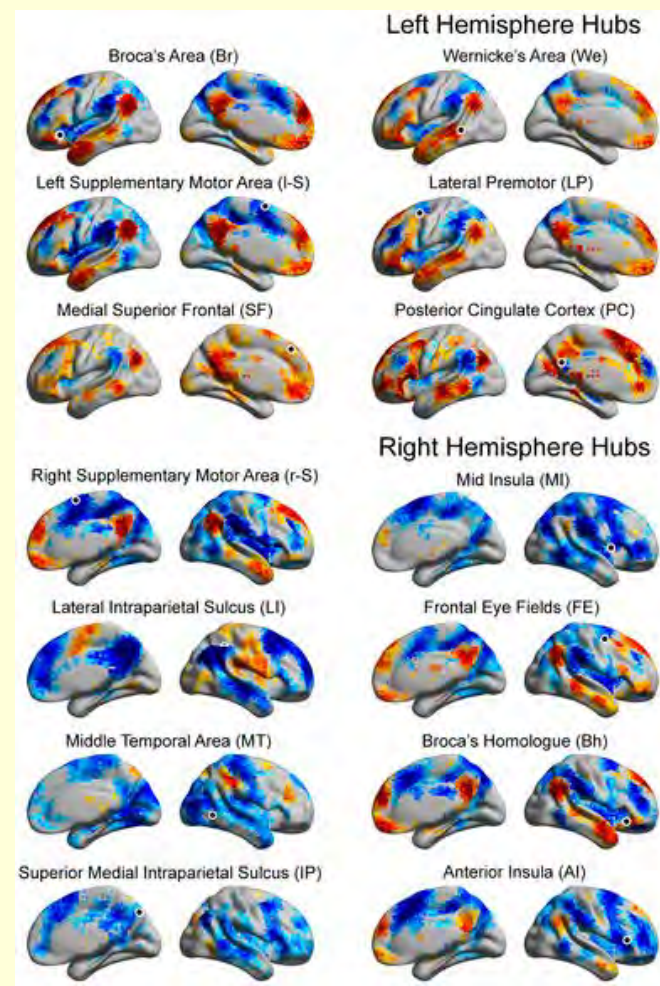
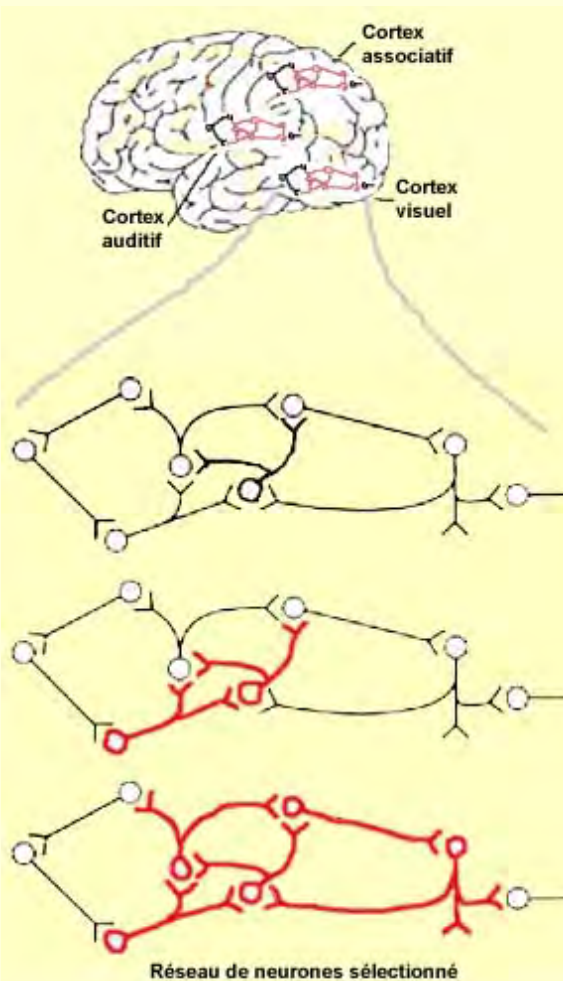
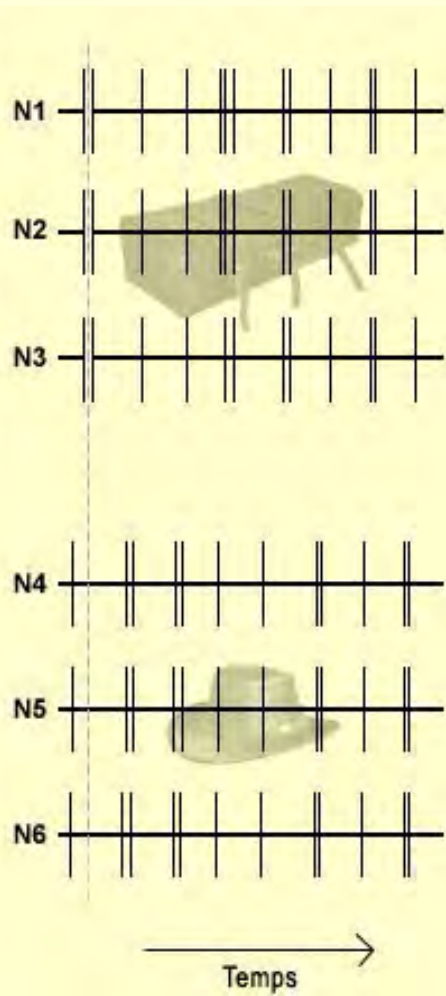
Voilà qui pose **problème de liaison** ou, selon l'expression anglaise consacrée, un «**binding problem**».



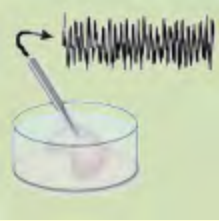


Temps →

Cette hypothèse que le couplage fonctionnel de neurones en assemblées fonctionnelles transitoires est rendu possible par des oscillations dans le réseau est largement répandue.



On voit apparaître de plus en plus d'hypothèse sur la manière dont les **oscillations cérébrales** émergent et **interagissent indépendamment de tout stimulus spécifique.**



L'hippocampe entier révèle ses secrets

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2011/01/24/lhippocampe-entier-revele-ses-secrets/>

Il arrive parfois que des découvertes scientifiques importantes ne soient pas tant le fruit d'une expérience particulière, mais du long travail préalable pour mettre au point le protocole expérimental.

C'est le cas d'une étude de Sylvain Williams publiée en novembre 2009 dans Nature Neuroscience. Pendant des années, Williams et ses collaborateurs ont raffiné une technique permettant d'enregistrer l'activité neuronale dans un **hippocampe** entier de rat conservé in vitro.

C'est que la technique classique, celle où l'on enregistre l'activité des neurones dans une **mince tranche** d'hippocampe, est beaucoup plus accessible. Mais elle détruit inévitablement énormément de circuits internes à l'hippocampe, tous les axones qui voyagent perpendiculairement à la tranche, par exemple.

Par étonnant que dès les premiers enregistrements dans l'hippocampe entier, l'équipe de Williams a brisé un dogme vieux de plusieurs décennies :

le **rythme Thêta**, rythme majeur de décharge des neurones de l'hippocampe, ne provient pas nécessairement d'une région extérieure (le septum) comme on l'avait toujours cru, mais peut provenir de l'hippocampe lui-même !

Quand on sait l'importance primordiale des rythmes Thêta pour l'apprentissage et la mémoire, savoir que ce rythme peut émerger de manière **endogène** dans l'hippocampe, et même spécifiquement dans sa sous-région CA1 comme l'étude a pu le montrer, soulève d'intéressantes questions pour l'avenir. Par exemple, celle du type d'interneurones de la région CA1 impliqués dans la génération des rythmes.

D'ailleurs, on voit apparaître de plus en plus d'hypothèse sur la manière dont les **oscillations cérébrales** émergent et **interagissent** indépendemment de tout stimulus spécifique.

Autre exemple...

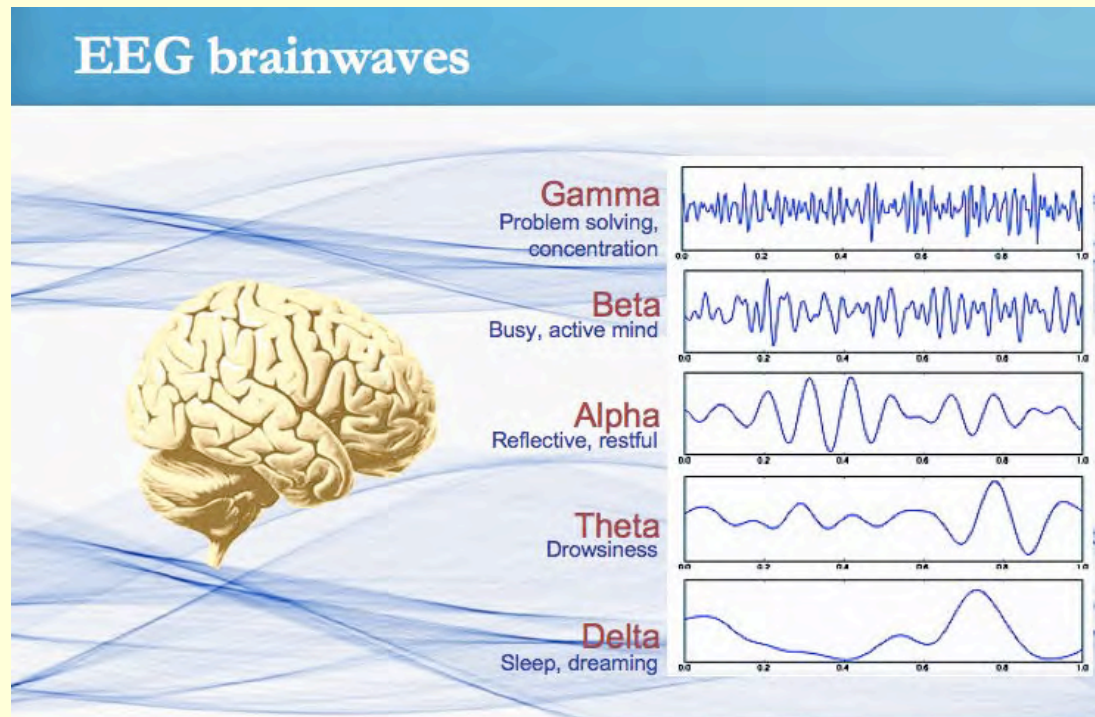
Le BLOGUE du CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX

Synchroniser nos neurones pour syntoniser notre pensée ?

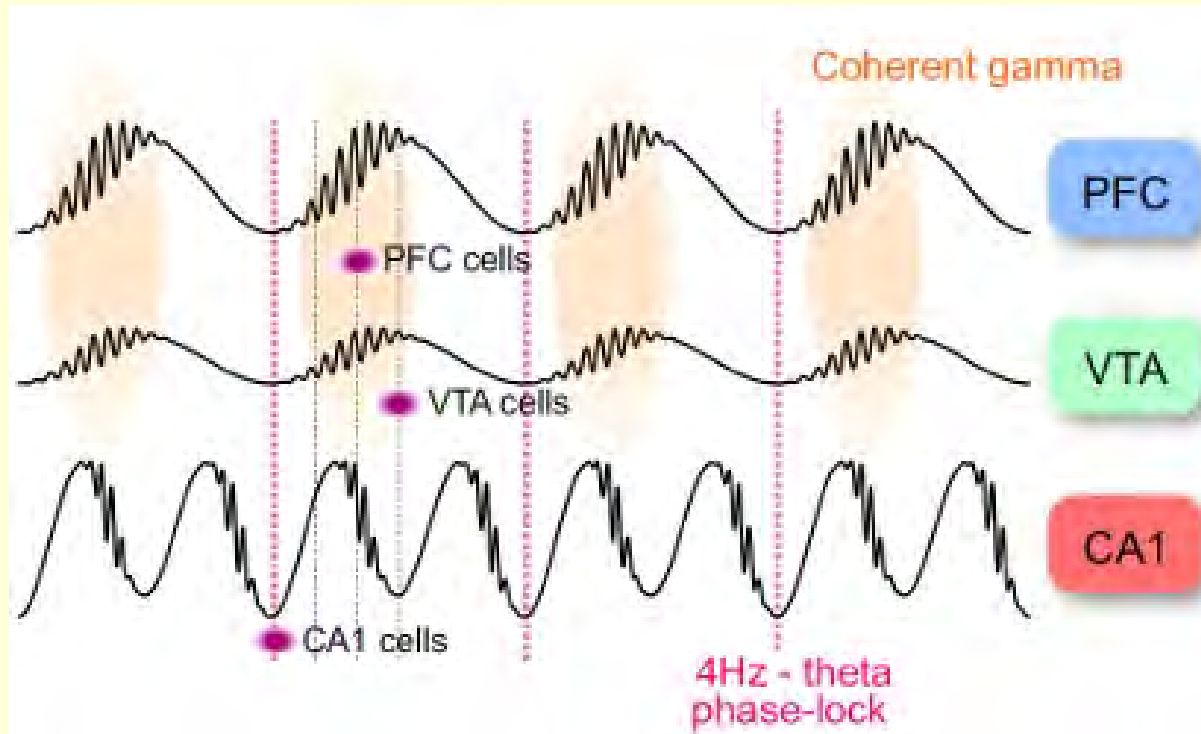
<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2011/03/28/synchroniser-nos-neurones-pour-syntoniser-notre-pensee/>

Laura Colgin a montré (*Nature*, novembre 2009) que **deux fréquences différentes d'oscillation dans le spectre Gamma** pouvaient servir à sélectionner alternativement deux types d'information :

tantôt un souvenir (fréquences basses, 25-50 Hz), tantôt de l'information pertinente sur ce qui se passe actuellement (fréquences élevées, 65-140 Hz).

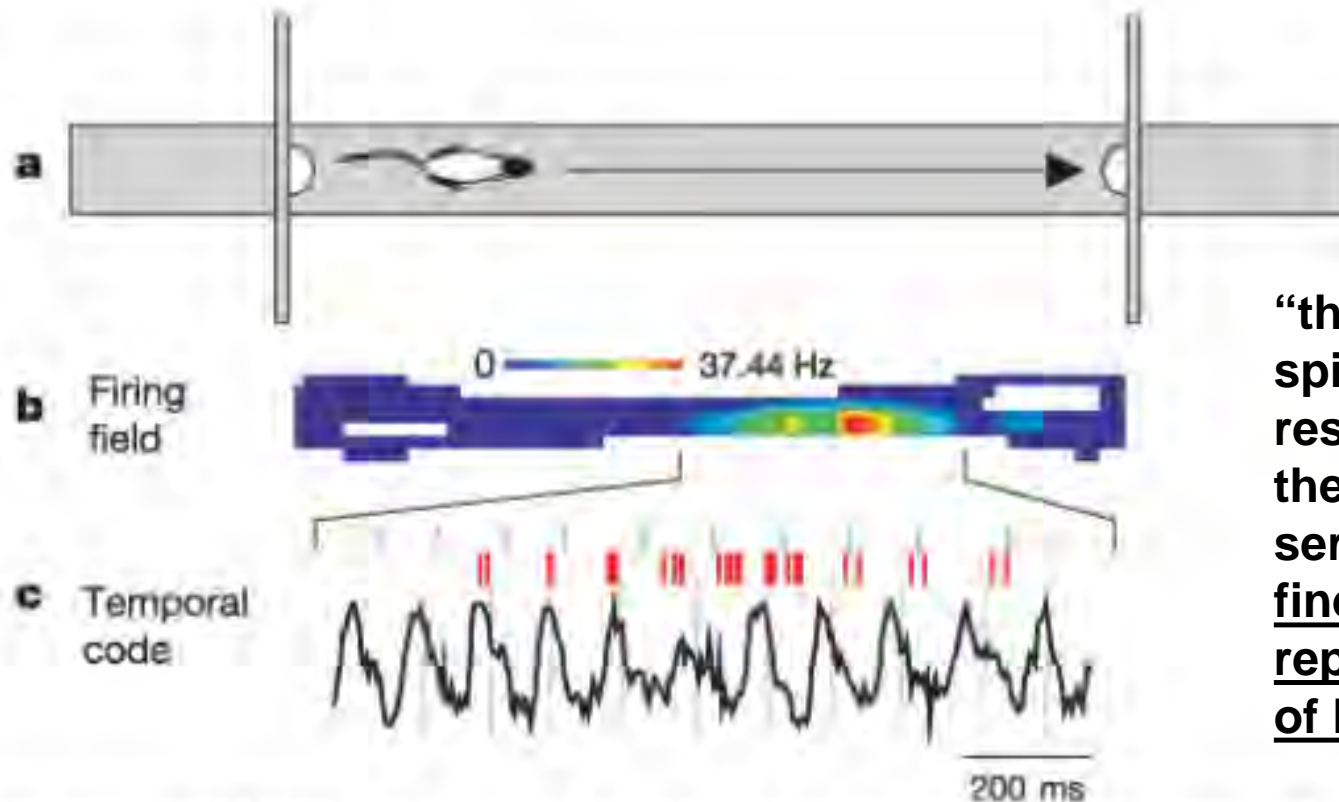


Ces **oscillations** dans le réseau sont donc capables de couvrir plusieurs bandes de fréquences.



Et peuvent servir de repère pour des computations complexes...

The Endogenously Active Brain:
The Need for an Alternative
Cognitive Architecture
William Bechtel (2013)



“the time of spiking with respect to the theta cycle served as the finer-grain representation of location.”

Figure 4. Illustration of theta precession. As rat runs along the maze, it crosses the place field of a place cell (shown in the middle). The place cell spikes, shown in red at the bottom, precess against the underlying theta oscillation, firing first just after the peak and moving progressively earlier on subsequent theta cycles. From Huxter, Burgess, and O'Keefe (2003).

Et peuvent servir de repère pour des computations complexes...

The Endogenously Active Brain:
The Need for an Alternative
Cognitive Architecture
William Bechtel (2013)

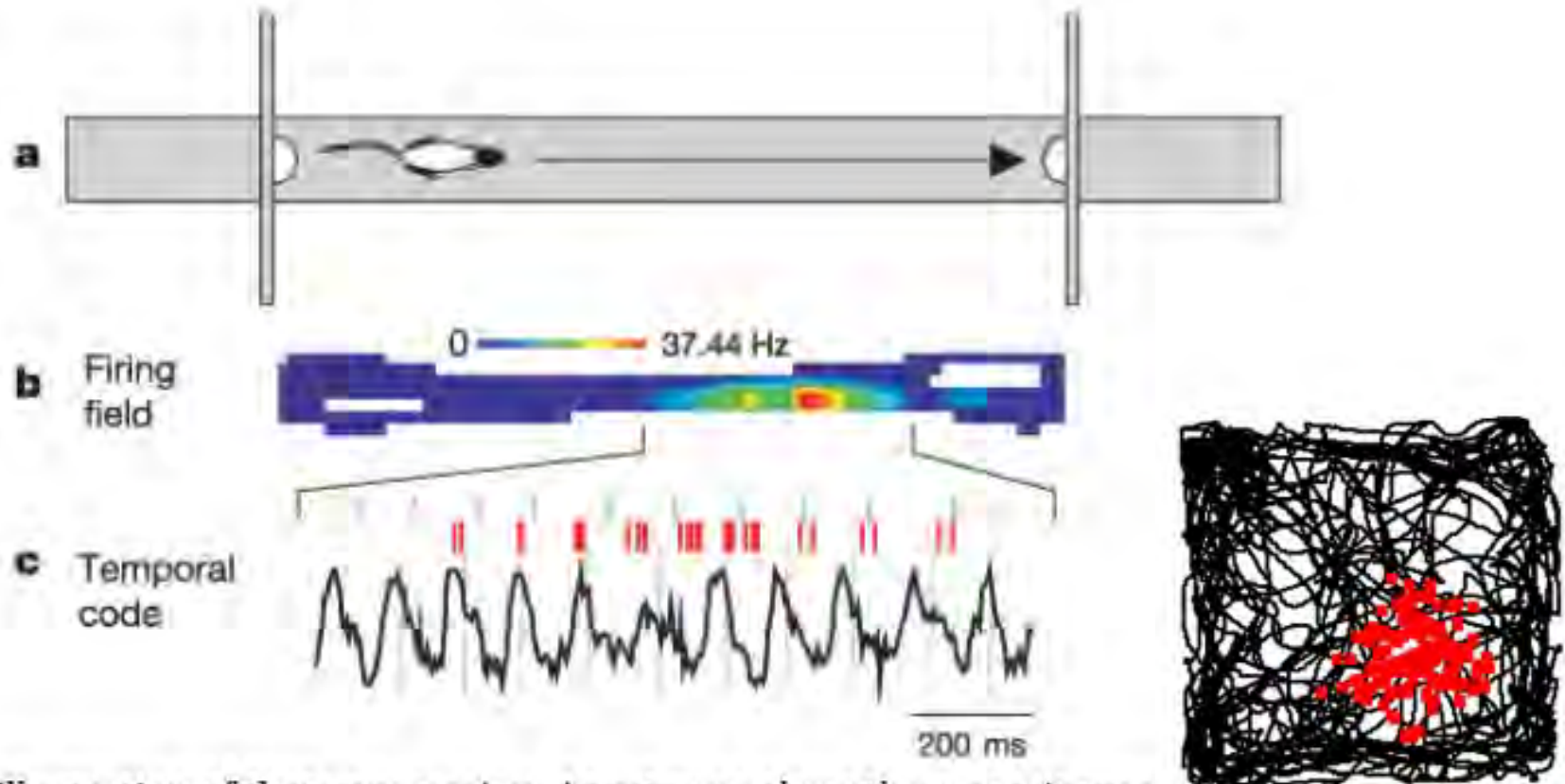


Figure 4. Illustration of theta precession. As rat runs along the maze, it crosses place cell (shown in the middle). The place cell spikes, shown in red at the top, are synchronized with the underlying theta oscillation, firing first just after the peak and moving progressively earlier in subsequent theta cycles. From Huxter, Burgess, and O'Keefe (2003).

A place cell fires in one place in a square box

Astrocytes contribute to gamma oscillations and recognition memory

Hosuk Sean Lee et al.

Contributed by Stephen F. Heinemann, June 15, 2014 (sent for review March 10, **2014**)

<http://www.pnas.org/content/early/2014/07/23/1410893111.short>

Evan Thompson :

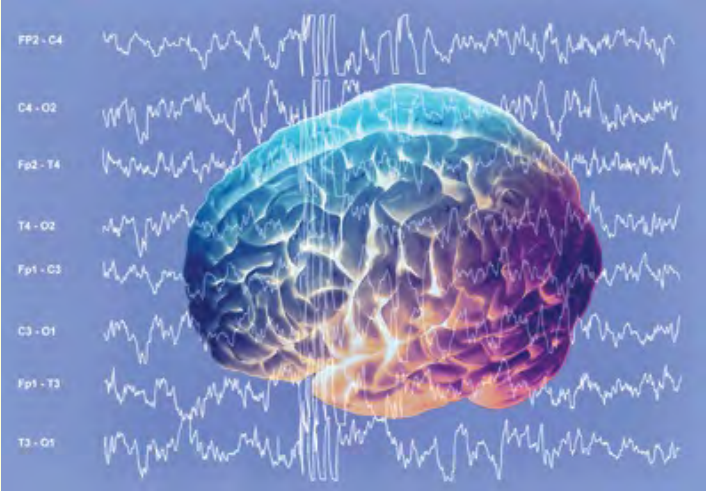
« It's not all about the neurons: astrocytes (a kind of glial cell) are crucial for the gamma oscillations necessary for recognition memory. This study is also one of the first to show a causal relationship between gamma oscillations and cognition, not just a correlational one. »

Rôle fonctionnel des oscillations :

De nombreuses données montrent donc que cette activité endogène oscillatoire est utilisée dans diverses activités de traitement de l'information.

En créant par exemple des fenêtres temporelles où certains phénomènes (comme la PLT ou une perception sensorielle) peuvent se produire (par sommation temporelle, etc.), et d'autre où ils ne peuvent pas. »

Car si le potentiel de membrane d'un neurone oscille, il y aura des moments où c'est plus facile pour lui de déclencher des potentiels d'action (dépolariation) et d'autres moins (hyperpolarisation)



Autres rôles possibles :

- **lier** différentes propriétés d'un même objet ("binding problem")
- **contrôler** le flux d'information dans certaines régions
- **créer des fenêtres temporelles** permettant aux processus neuronaux de répondre aux inputs extérieurs, mais par la suite briser ces réponses afin de pouvoir échantillonner d'autres inputs;

Mentionnons en terminant **le lien entre neuromodulation et oscillations**

Extrait du site web du laboratoire de Henry Markram

<http://markram-lab.epfl.ch/cms/lang/en/pid/88189>

“Oscillations of neural networks in the brain have long been associated with different brain states, and **neuromodulators seem to play a critical role in the induction and modulation of these oscillations**”

Se rappeler aussi des travaux de Eve Marder qui montrent qu'un même réseau de neurones simple d'invertébré peut effectuer différentes computations selon les neuromodulateurs qui l'influencent...

On va parler davantage de neuromodulation dans la prochaine et dernière heure...

Cartographier notre connectome

Modéliser le cerveau : The Blue Brain Project

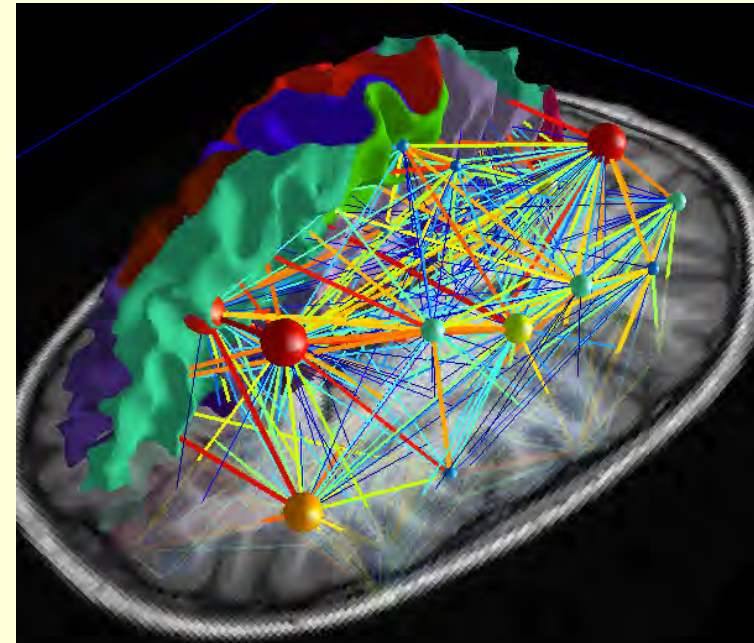
L'organisation en colonnes dans le cortex : plus complexe qu'on croyait

Connectome : différentes approches à différentes échelles

IRM de diffusion

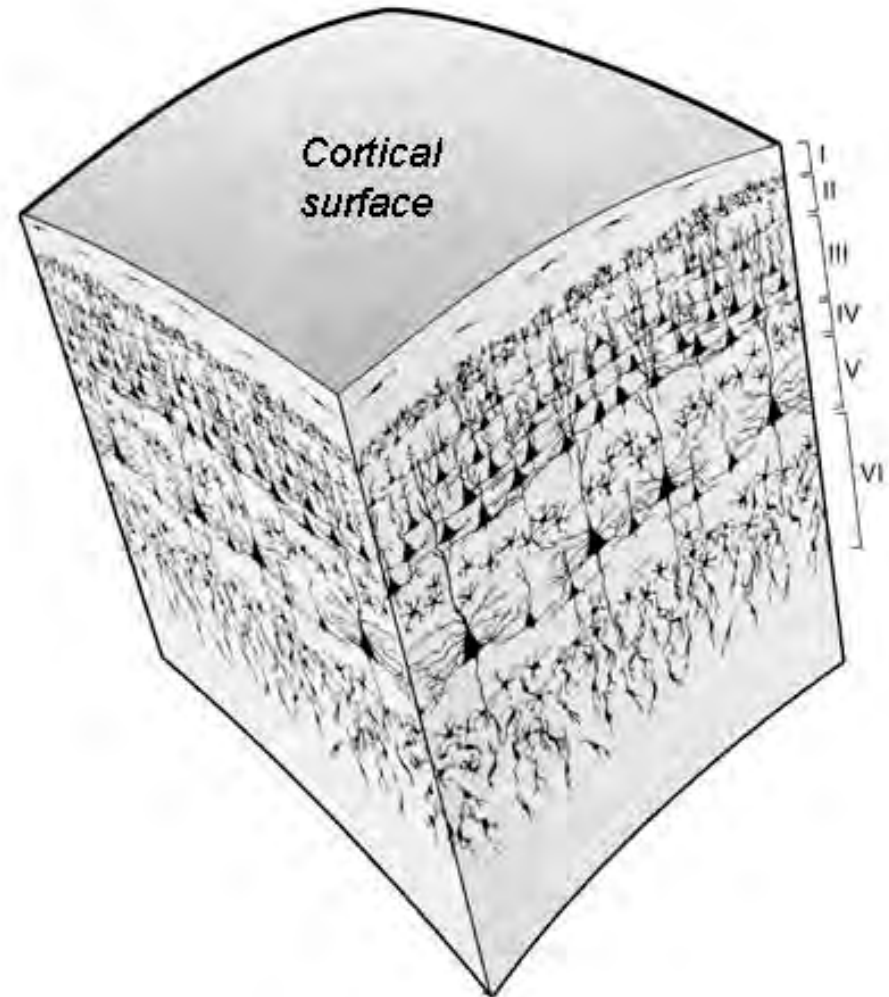
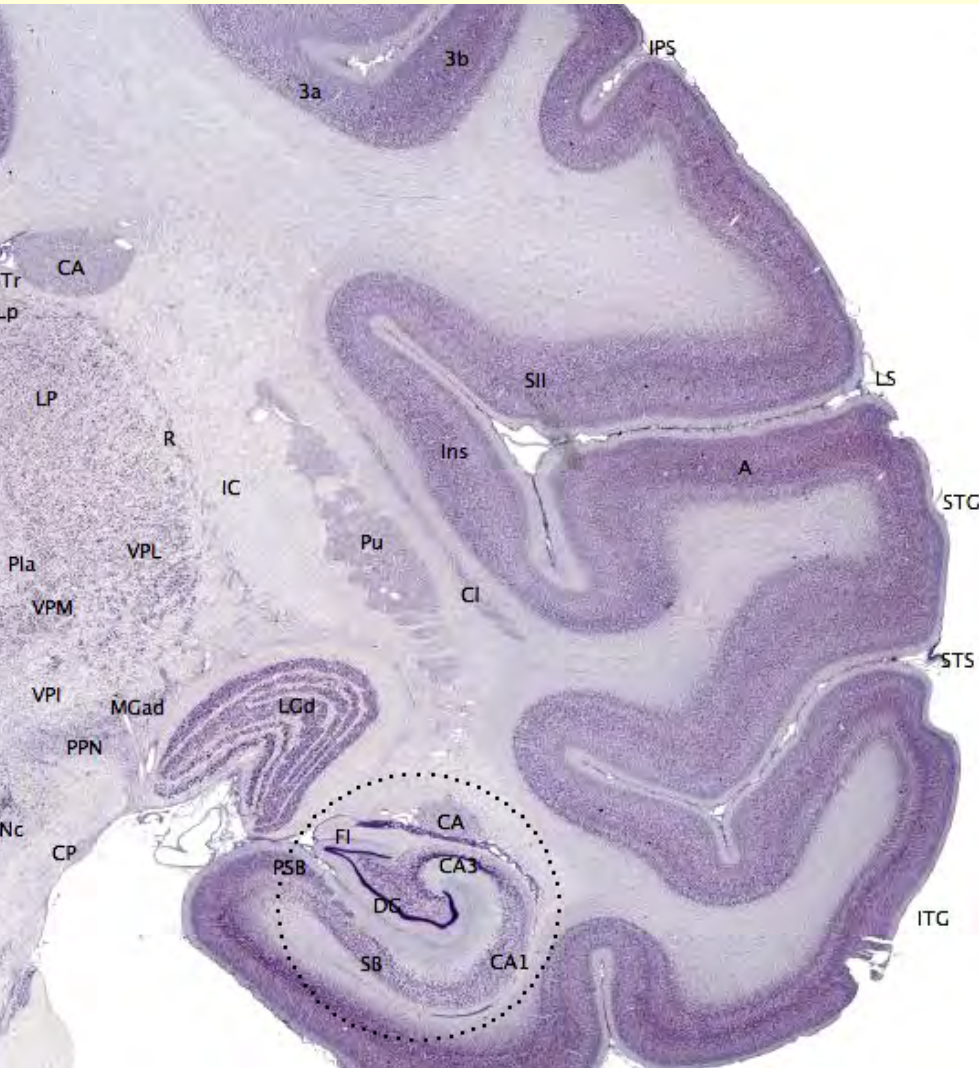
Cartographier les réseaux fonctionnels

L'organisation générale de nos réseaux Cérébraux

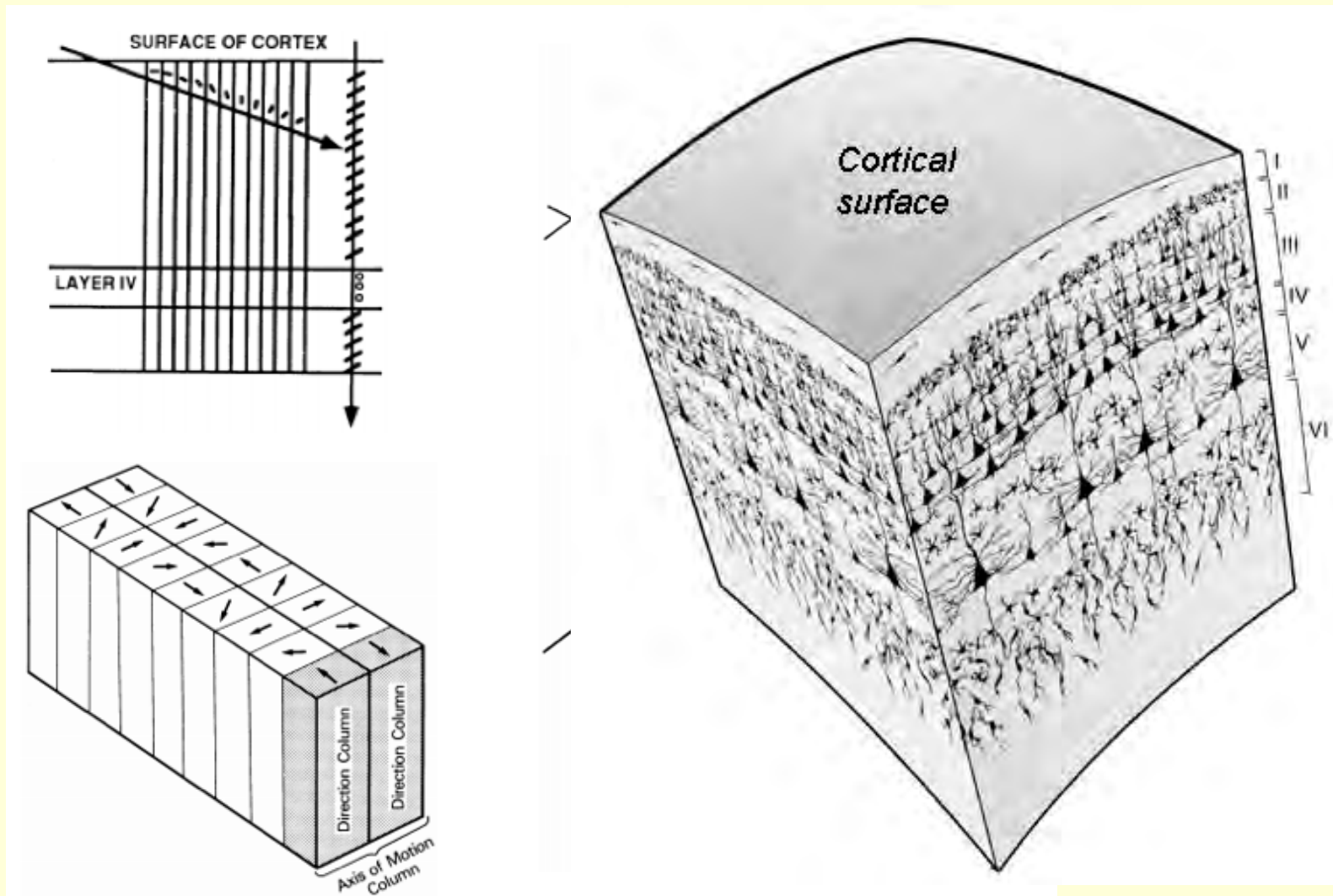


Devant la complexité décourageante du cerveau, d'autres vont choisir une autre approche, celle de la **modélisation par ordinateur**

qui part de l'observation d'une organisation **en colonne** dans le **cortex**.



Connexions préférentielles à la verticale

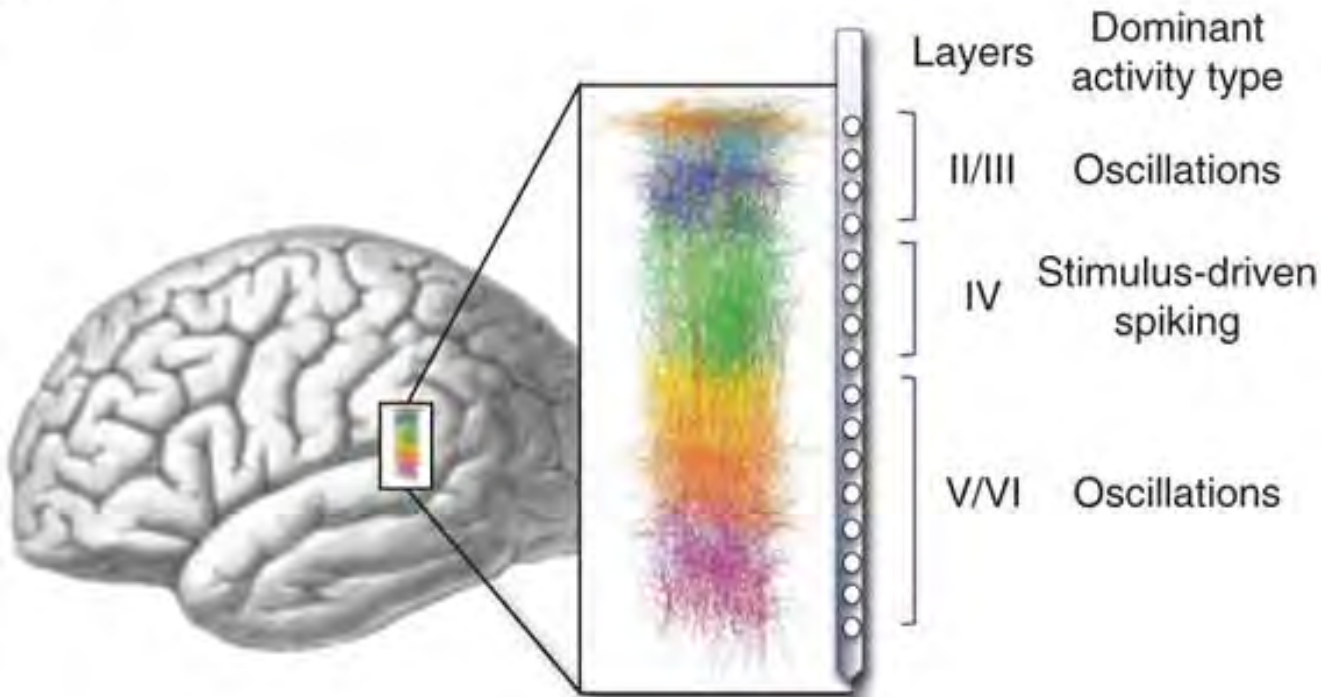


Le problème devient soudainement plus abordable:

comprenez une colonne, et vous les comprendrez toutes !

Donc modèle très populaire, surtout auprès de ceux qui font des simulations informatiques, comme le **Blue Brain Project de Henry Markram**, par exemple.

a



b



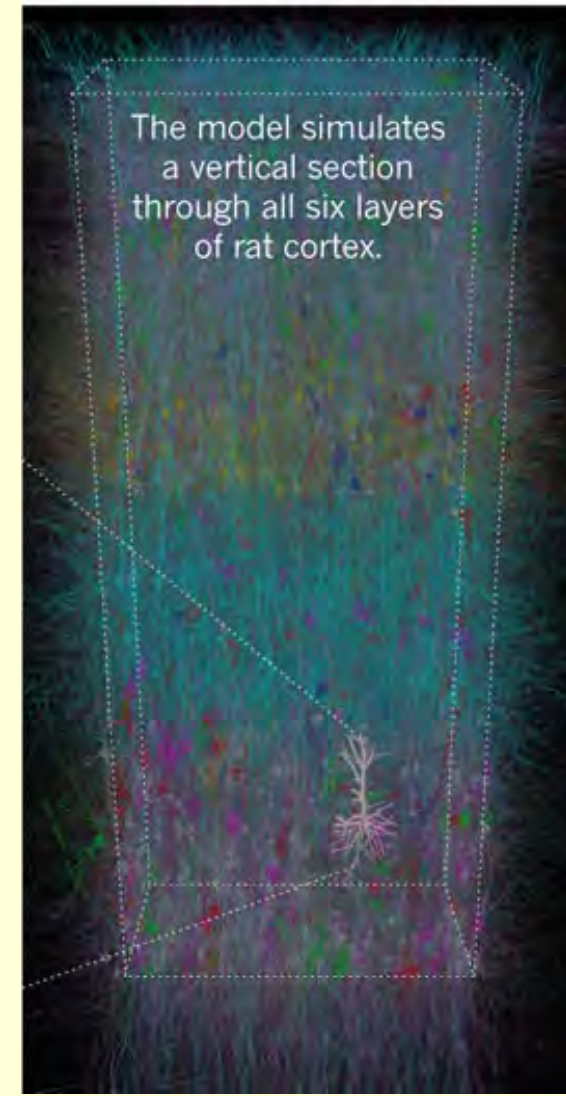
Extrait du site de **Henry Markram**

au <http://markram-lab.epfl.ch/> qui va tout à fait en ce sens :

« *The neocortex constitutes nearly 80% of the human brain and **is made of repeating stereotypical microcircuits** composed of different neuron subtypes. [...]*

*We believe that the neocortical microcircuits within such functional cortical columns represent **a fundamental unit of computation**, constituting the essence of neocortical computation.”*

NEOCORTICAL COLUMN (10,000 neurons)



Le “**Blue Brain Project**”, dirigé par Henry Markram, tente de modéliser jusqu’au niveau moléculaire une colonne corticale entière de cerveau de mammifère avec des unités de base proches des neurones (et non de simples points)

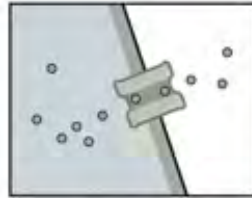
Et en cherchant à **mettre à jour constamment** le modèle avec les données publiée (avec une interface **opensource**).

Vaste programme...

BUILDING A BRAIN

The Blue Brain simulation — a prototype for the Human Brain Project — constructs simulated sections of cortex from the bottom up, starting from detailed models of individual neurons.

SIMULATED NEURON



Ion channels

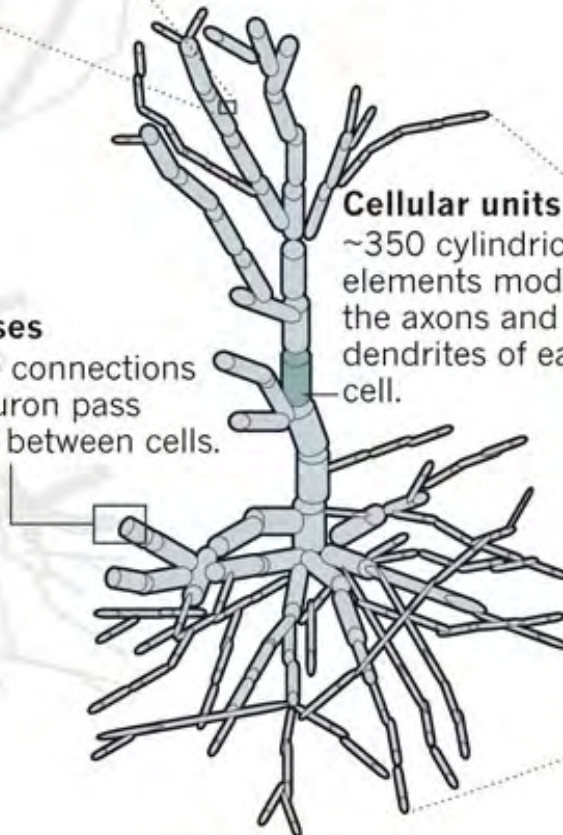
In each model neuron, ~7,000 ion channels control membrane traffic.

Synapses

~3,000 connections per neuron pass signals between cells.

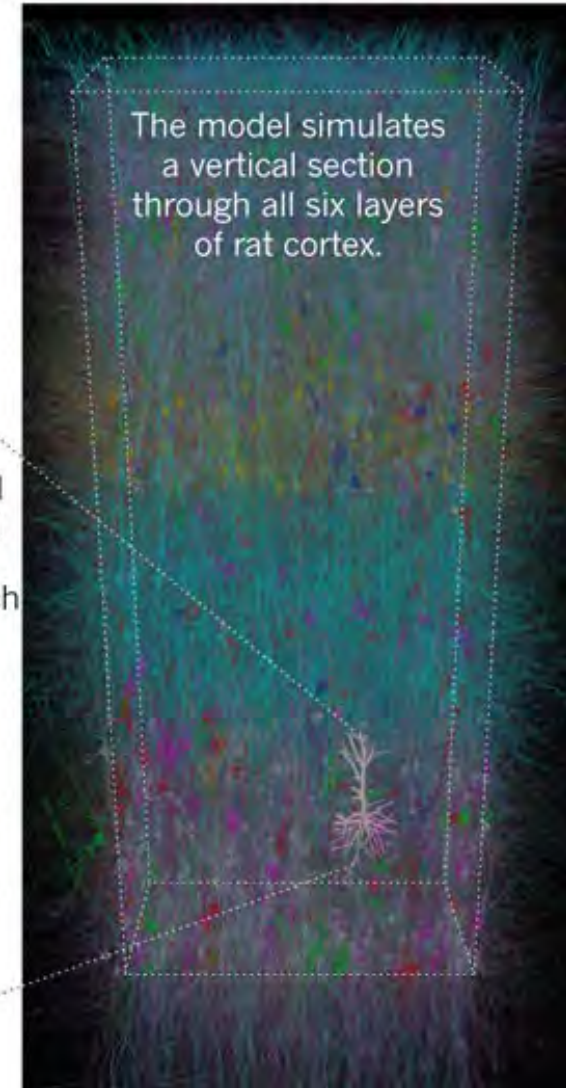
Cellular units

~350 cylindrical elements model the axons and dendrites of each cell.



NEOCORTICAL COLUMN

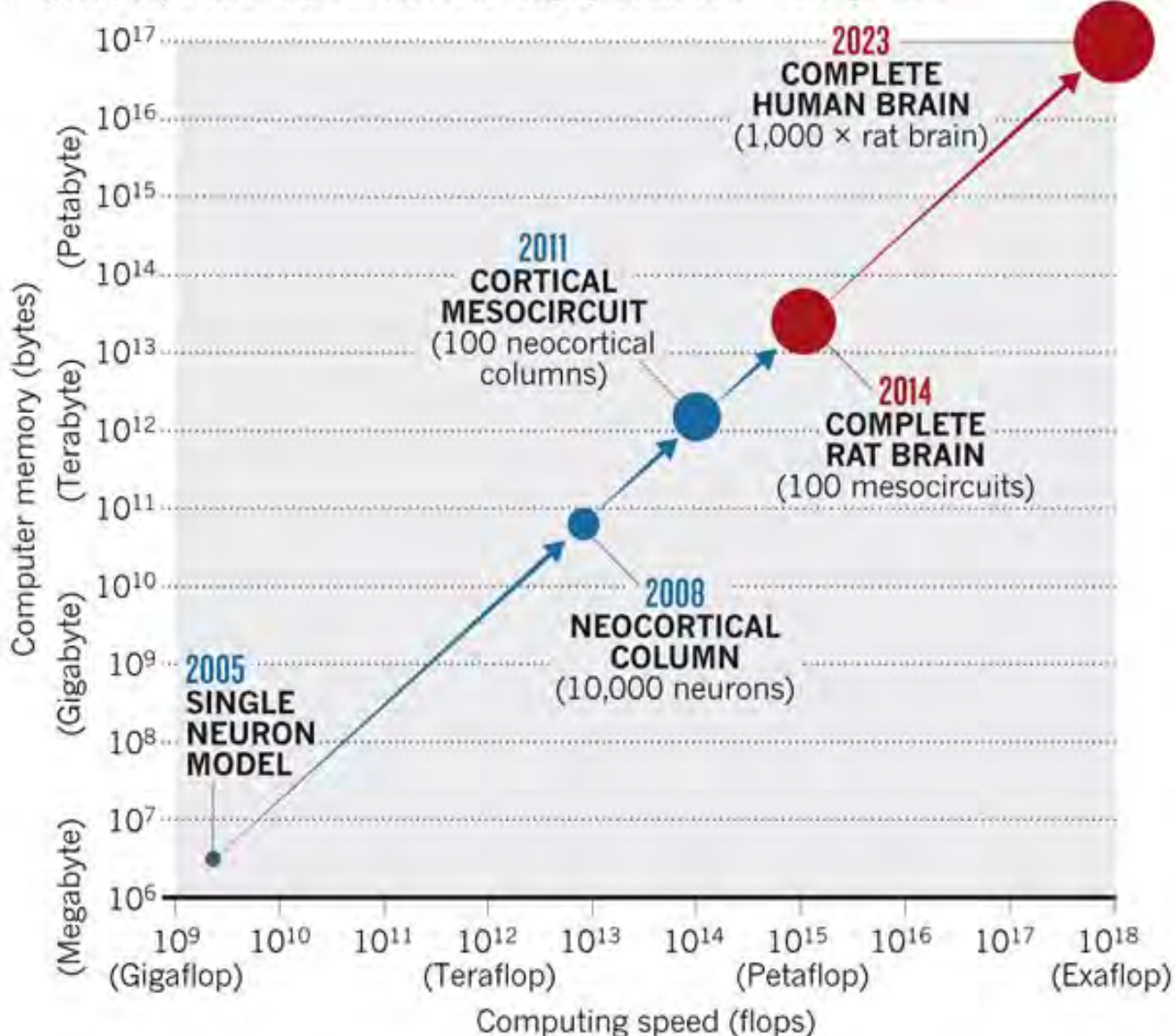
(10,000 neurons)



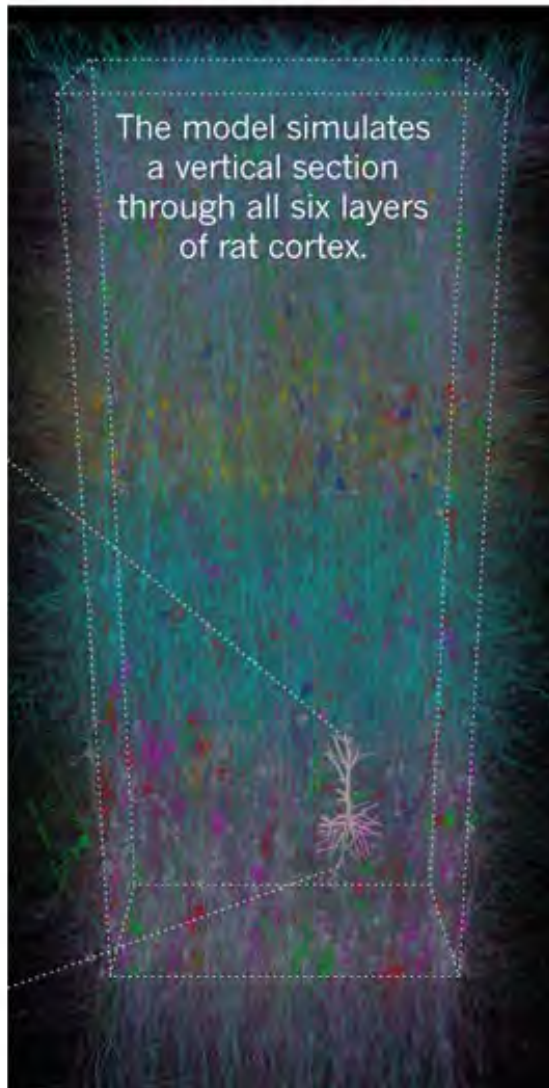
The model simulates a vertical section through all six layers of rat cortex.

FAR TO GO

The Blue Brain Project has steadily increased the scale of its cortical simulations through the use of cutting-edge supercomputers and ever-increasing memory resources. But the full-scale simulation called for in the proposed Human Brain Project (red) would require resources roughly 100,000 times larger still.



NEOCORTICAL COLUMN (10,000 neurons)



BlueBrain – A Documentary Film

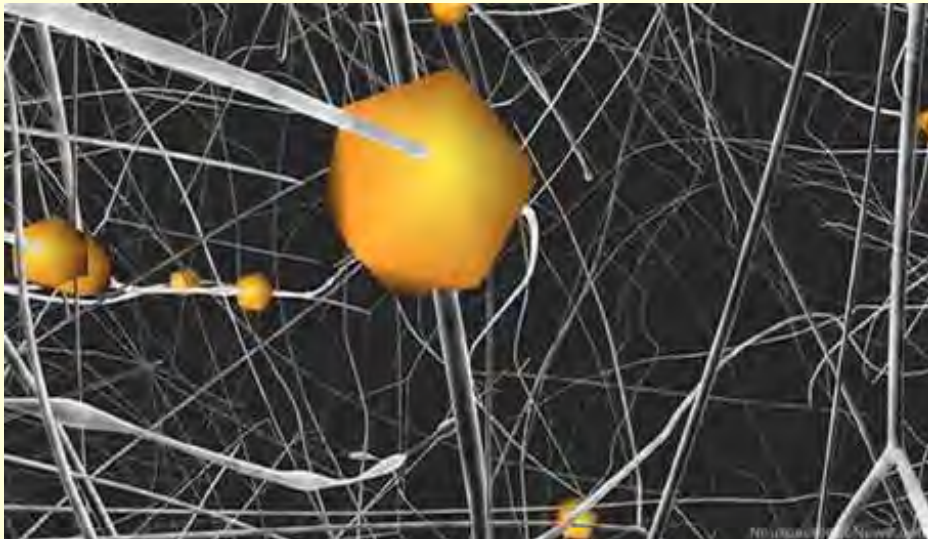
<http://bluebrainfilm.com/bb/>

De 6 à 7:30 (1 min. 30 sec.)

Markram expose les perspectives
de son projet avec enthousiasme !

Exemple de résultat :

Blue Brain Project (BBP) a permis d'identifier [in PNAS, [September 2012](#)] des principes clés qui déterminent la connectivité à l'échelle de la synapse en reconstruisant virtuellement un microcircuit cortical et en le comparant au cortex de mammifère. Et ces principes permettraient de prédire la localisation des synapses dans le cortex des mammifères.



Le **Blue Brain Project** est donc appelé à évoluer vers le **Human Brain Project** car...

“In late **January 2013**, **The Human Brain Project** announced that it had successfully arranged **a billion Euro funding package for a 10-year run.**”

“At the inaugural meeting of the Human Brain Project earlier this month (début **octobre 2013**), researchers from **more than 80 European institutions** converged on the Lausanne campus to thrash out who would contribute to what platform.

Presumably, **€1bn buys you more friends than enemies...**”

N'empêche, “ça joue dur” entre équipes concurrentes...

Meow! IBM cat brain simulation dismissed as 'hoax' by rival scientist

[http://www.computerworld.com/s/article/9141430/Meow IBM cat brain simulation dissed as hoax by rival scientist](http://www.computerworld.com/s/article/9141430/Meow_IBM_cat_brain_simulation_dissed_as_hoax_by_rival_scientist)

Novembre 2009

La déclaration d'IBM à l'effet qu'il auraient réussi la première simulation correspondant à une **plus grande surface corticale que le cortex de chat** a été qualifié de canular et de buzz de relations publiques par une équipe rivale dirigée par Henry Markram.

Le chercheur d'IBM Dharmendra Modha avait parlé de “moment historique” à propos de la simulation de son équipe. Ce à quoi Markram, directeur du Blue Brain Project, a répliqué dans une lettre ouverte :

“Cela est à des années lumière d'un cerveau de chat, même pas proche du cerveau d'une fourmi en terme de complexité. C'est un manque flagrant d'éthique de Mohda de faire croire au public qu'ils ont simulé un cerveau de chat. C'est carrément choquant.”

Et les critiques sont nombreuses :

Le modèle pourrait devenir si détaillé qu'il ne serait pas plus facile à comprendre que le cerveau !

Pas d'organes sensoriels ou d'effecteurs, donc ne simule certainement pas comment une colonne fonctionne chez un véritable animal...

Et surtout, la critique d'un projet « prématuré » de la part des scientifiques qui travaillent sur le connectome à l'échelle la plus fine.

BlueBrain – A Documentary Film

<http://bluebrainfilm.com/bb/>

De 11:02 à 17:07 (6 min. 05 sec.)

Sebastian Seung versus Henry Markram

Cartographier notre connectome

Modéliser le cerveau : The Blue Brain Project

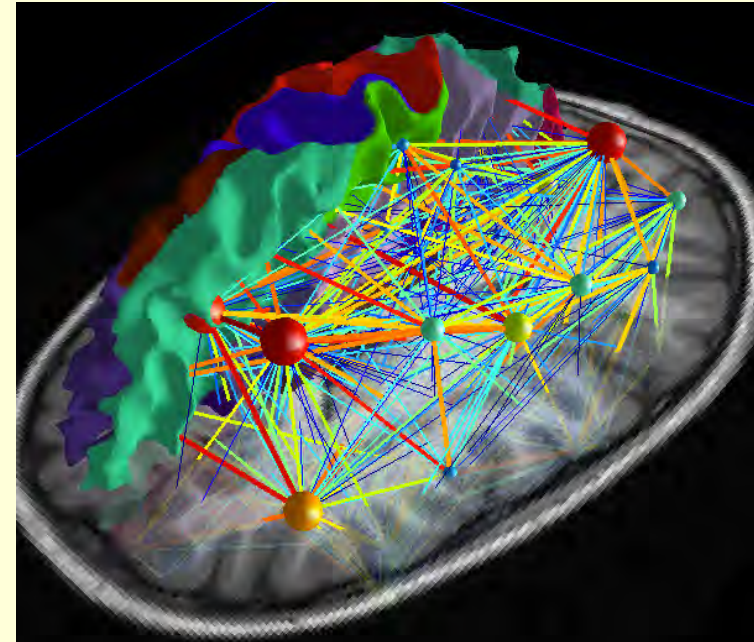
L'organisation en colonnes dans le cortex : plus complexe qu'on croyait

Connectome : différentes approches à différentes échelles

IRM de diffusion

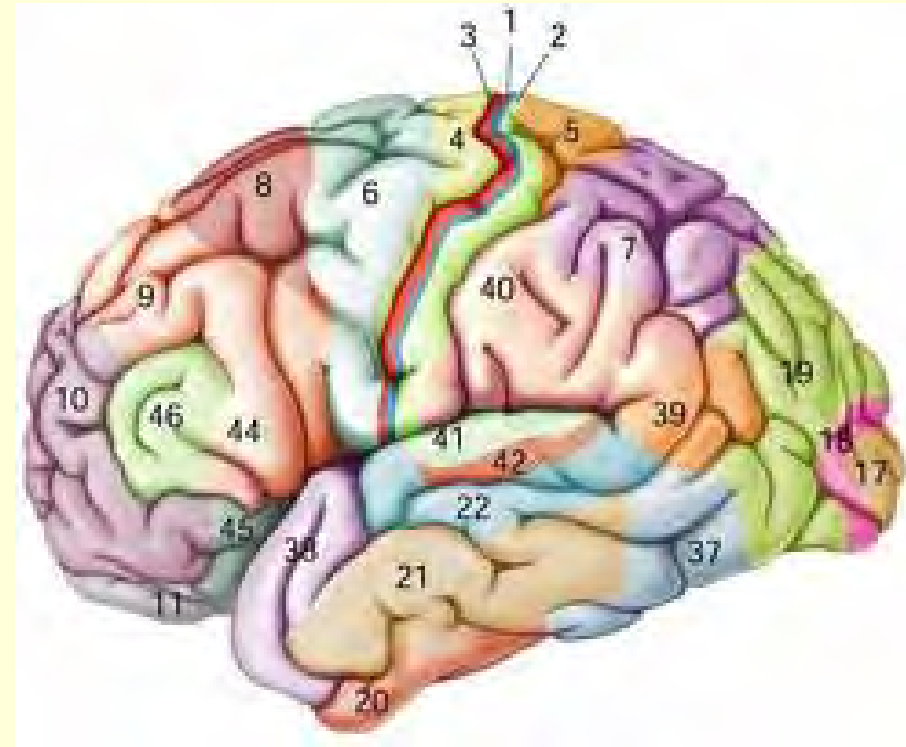
Cartographier les réseaux fonctionnels

L'organisation générale de nos réseaux cérébraux



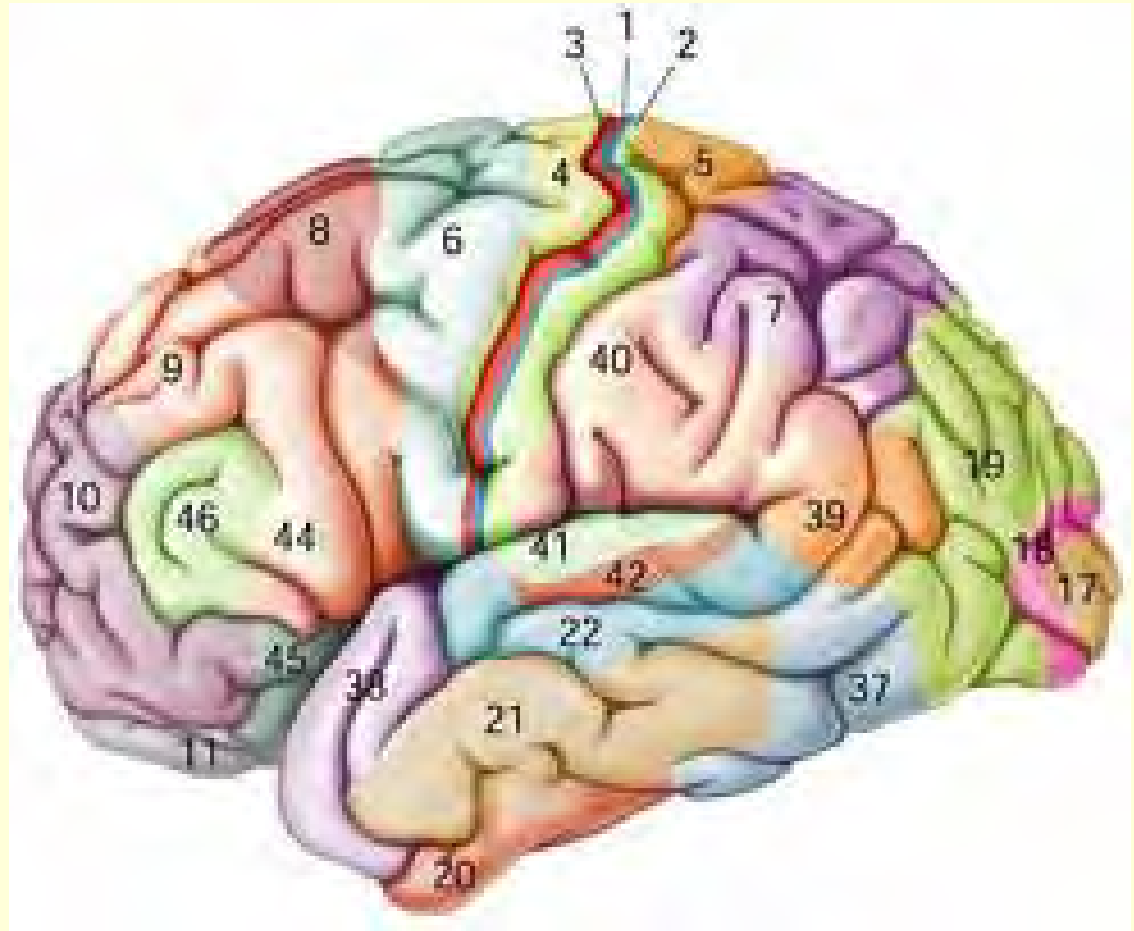
Revenons au vrai cerveau...

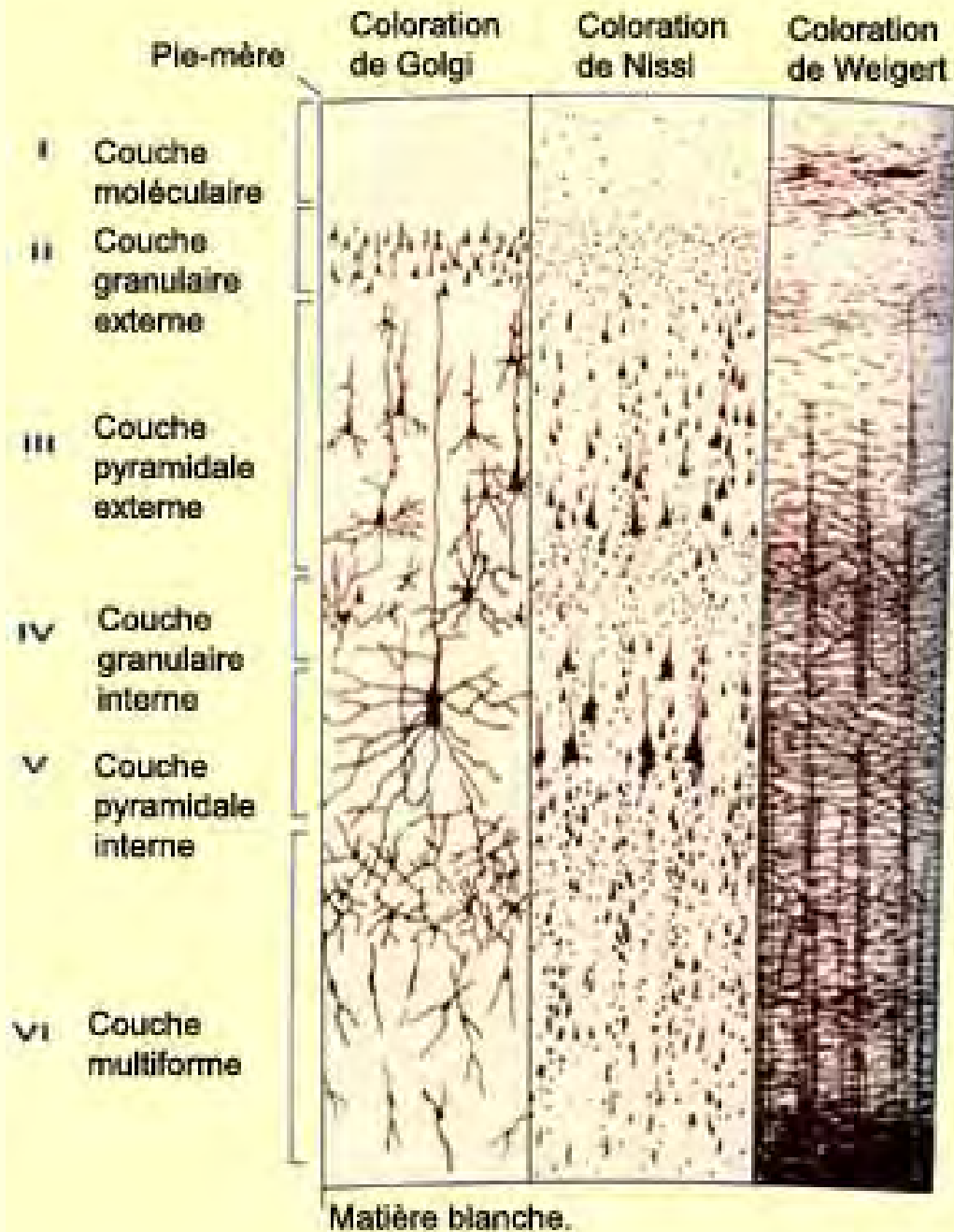
L'intuition de Korbinian Brodmann, qui s'est vue fréquemment confirmée par la suite, était que l'organisation cellulaire du cortex n'était pas sans rapport avec les fonctions des différentes aires corticales.



Revenons au vrai cerveau...

L'intuition de
Korbinian Brodmann,
qui s'est vue
fréquemment
confirmée par la
suite, était que
**l'organisation
cellulaire du cortex**
n'était pas sans
rapport avec les
fonctions des
différentes aires
corticales.



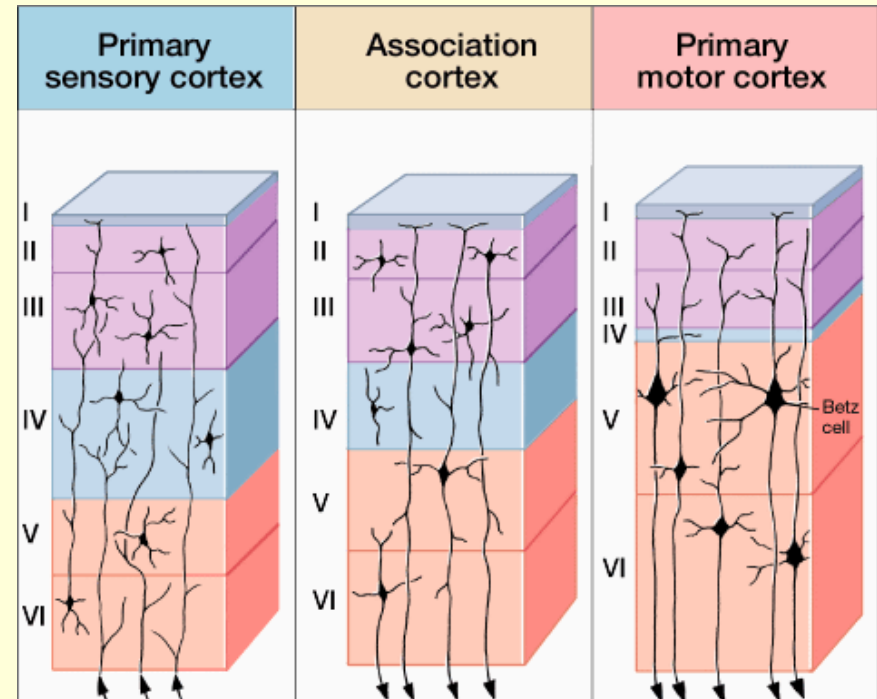
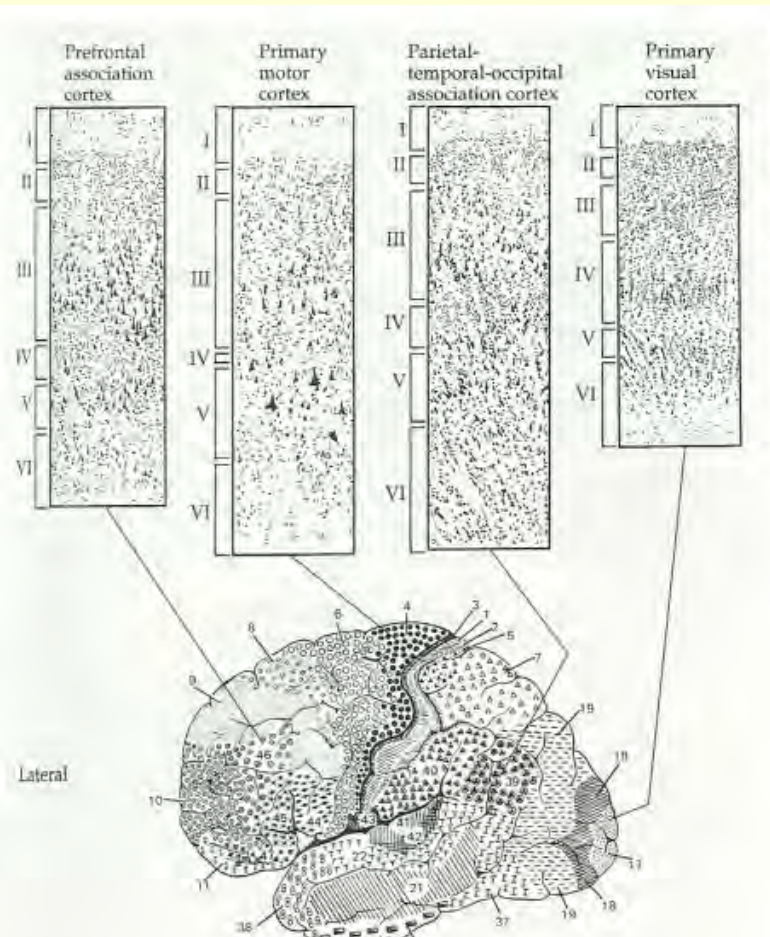


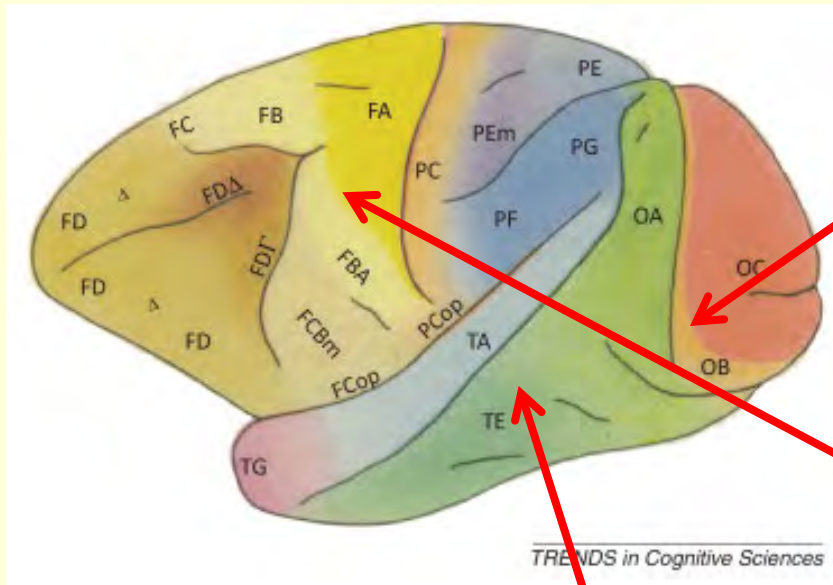
C'est ce qui a amené Brodmann à cartographier le cortex cérébral en **52 régions distinctes** en fonction de leurs caractéristiques **cytoarchitectoniques**,

c'est-à-dire la façon dont sont organisés les différents types de neurones du cortex

Certaines des **six couches** du cortex sont par exemple plus épaisses dans les régions sensorielles du cortex, comme dans l'aire 17 de Brodmann, qui reçoit les axones du corps genouillé latéral du thalamus en provenance de la rétine, qui correspond au **cortex visuel primaire**.

Ou encore l'aire 4 de Brodmann, dont les axones de la couche des grosses cellules pyramidales vont rejoindre les motoneurones de la moelle épinière, et qui se confond au **cortex moteur primaire**.





La transition entre différentes zones peut être abrupte, comme entre la couche IV dense en neurones du cortex **visuel primaire V1** et la couche IV moins dense de **V2**;

ou encore, entre l'épaisse couche V de neurones pyramidaux du cortex **moteur primaire** et les zones environnantes.

D'autres transitions sont plus graduelles.

Des zones limitrophes affichant un continuum graduel avec des propriétés intermédiaires ont été reconnues, par exemple dans plusieurs régions du cortex associatif

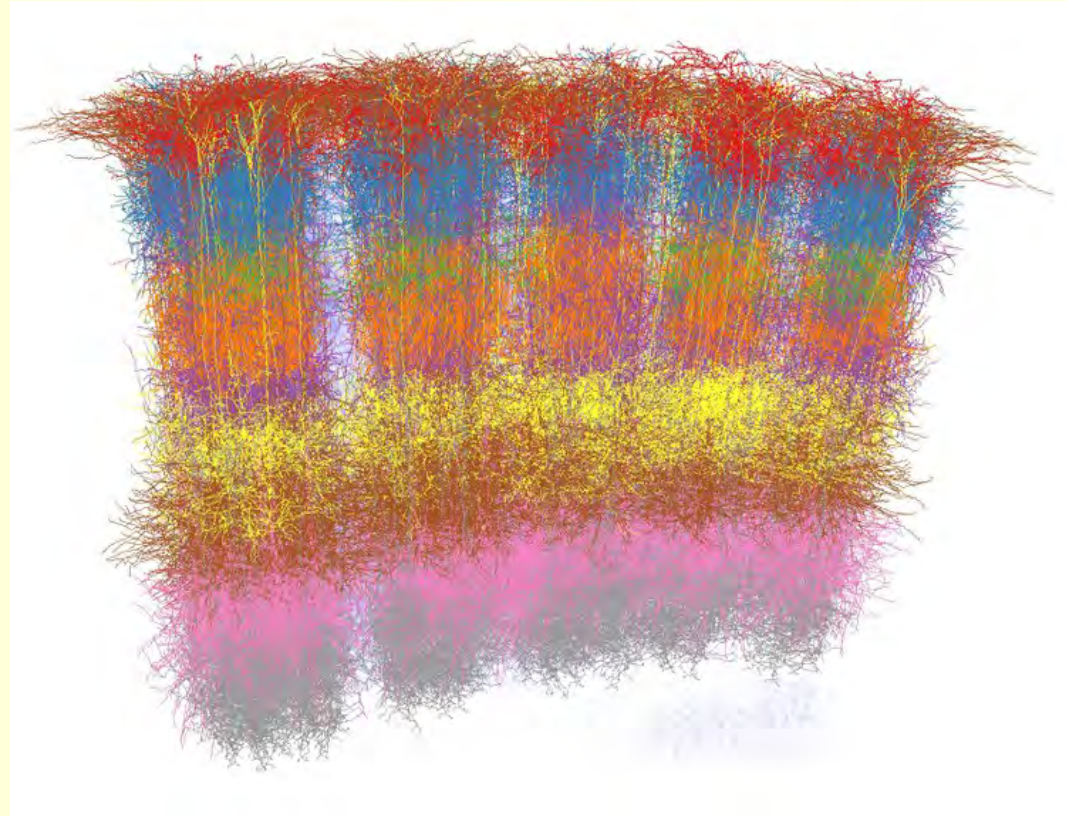
(la carte corticale du macaque)

Cellular organization of cortical barrel columns is whisker-specific

Hanno S. Meyer et al., approved September 20, 2013

Ont calculé que le nombre de neurones par colonne chez le rat **varie entre 10 000 et 30 000**.

Donc grande différence selon les colonnes et **pas due au hasard** mais à la fonction : le nombre de neurones dans une colonne reflète la distance de la vibrisse correspondante avec le sol.

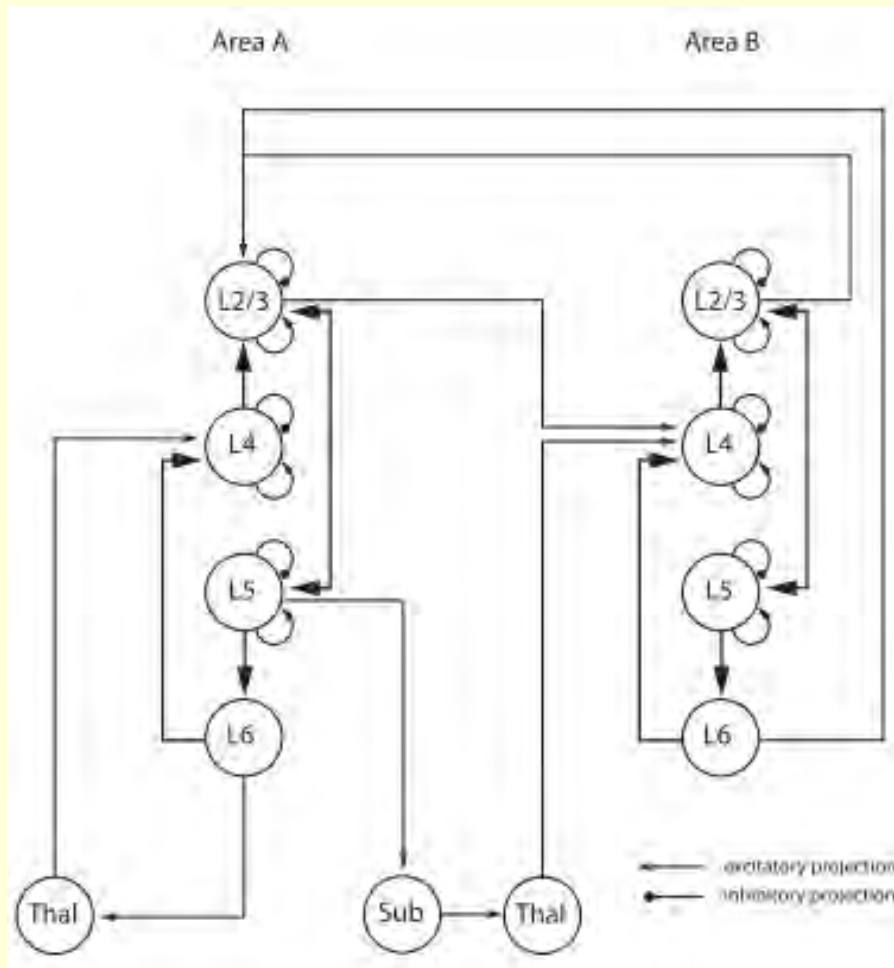


*“Our findings **challenge the concepts underlying contemporary simulation efforts** that build up large-scale network models of repeatedly occurring identical cortical circuits.”*

Whose cortical column would that be?

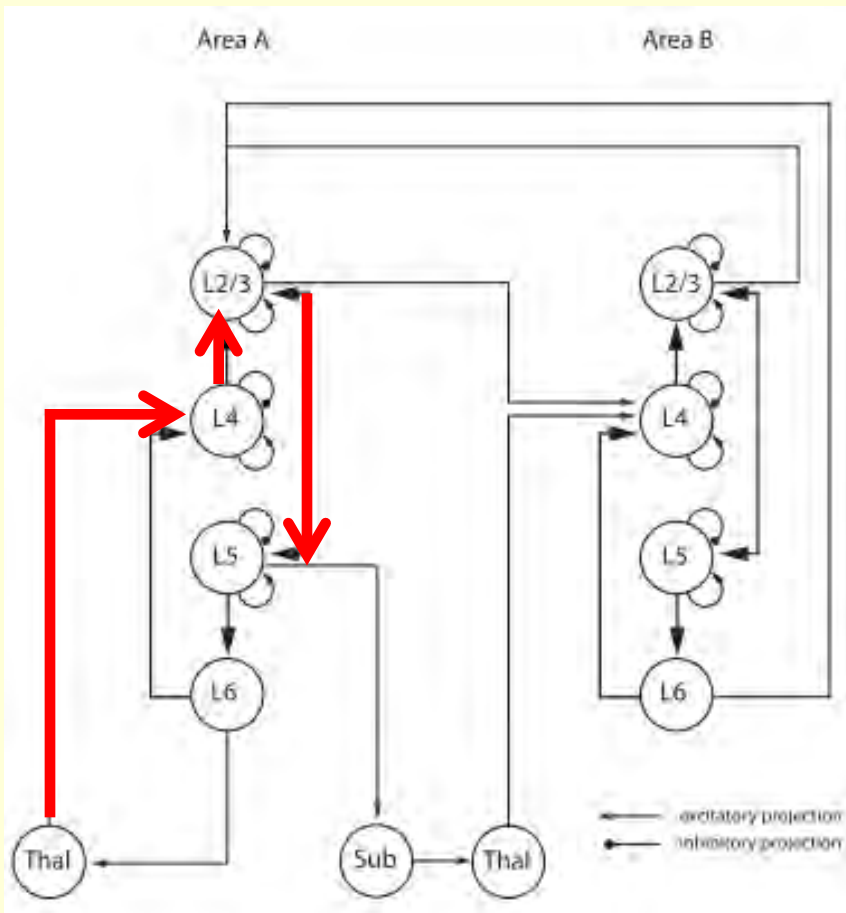
Nuno Maçarico da Costa and Kevan A. C. Martin.

Front. Neuroanat., 31 May 2010

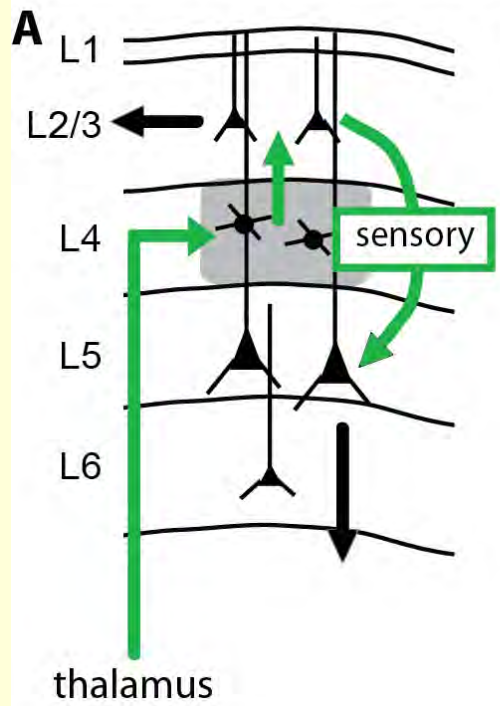


Vont suggérer un concept de **circuit canonique** qui respecte la connectivité connue des différentes couches corticales

et est suffisamment flexible pour être capable de modifier cette organisation de base pour effectuer les computations nécessaires dans telle ou telle régions du cortex.



Constantinople & Bruno

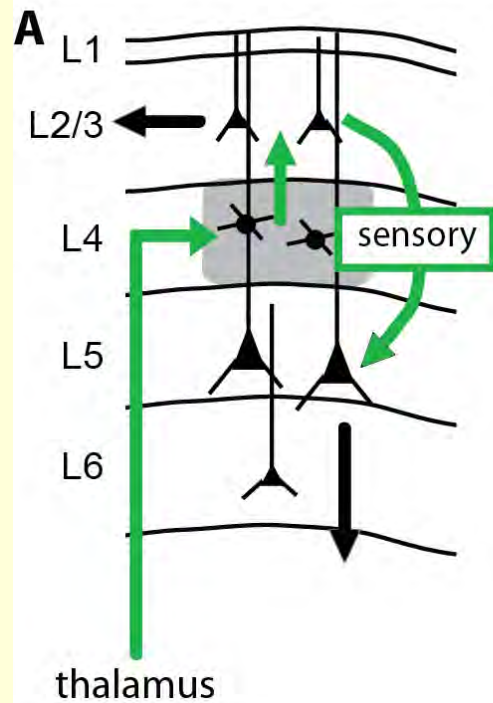


Deep Cortical Layers Are Activated Directly by Thalamus

Christine M. Constantinople, Randy M. Bruno. *Science* 28 June 2013:
Vol. 340 no. 6140 pp. 1591-1594



Constantinople & Bruno

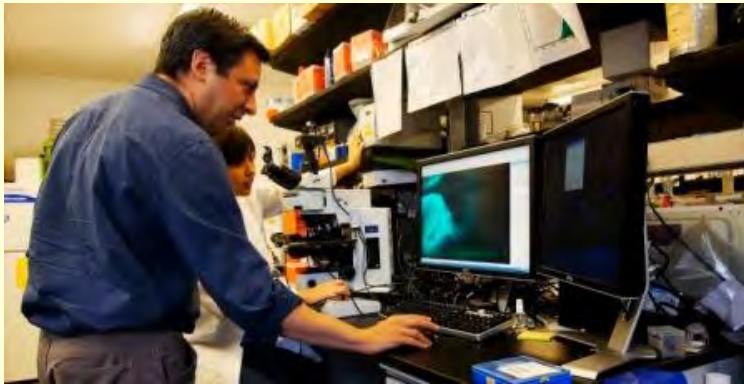


This Brain Discovery May Overturn a Century-Old Theory

<http://blogs.scientificamerican.com/mind-guest-blog/2013/08/08/this-brain-discovery-may-overturn-a-century-old-theory/>

Deep Cortical Layers Are Activated Directly by Thalamus

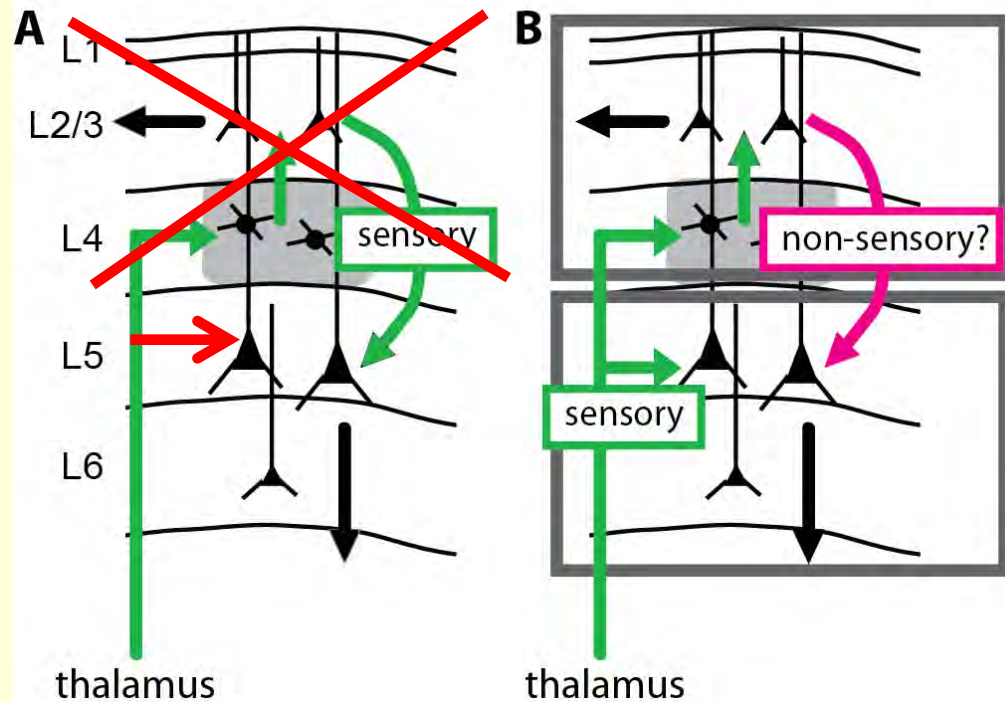
Christine M. Constantinople, Randy M. Bruno. *Science* 28 June 2013:
Vol. 340 no. 6140 pp. 1591-1594



Quand ils désactivent les couches supérieures du cortex, **les couches V et VI continuent à recevoir l'input thalamique** comme si de rien n'était !

Constantinople & Bruno

Figure 4



On semble avoir deux systèmes de traitement sensoriel similaire mais **distincts reposant l'un sur l'autre**.

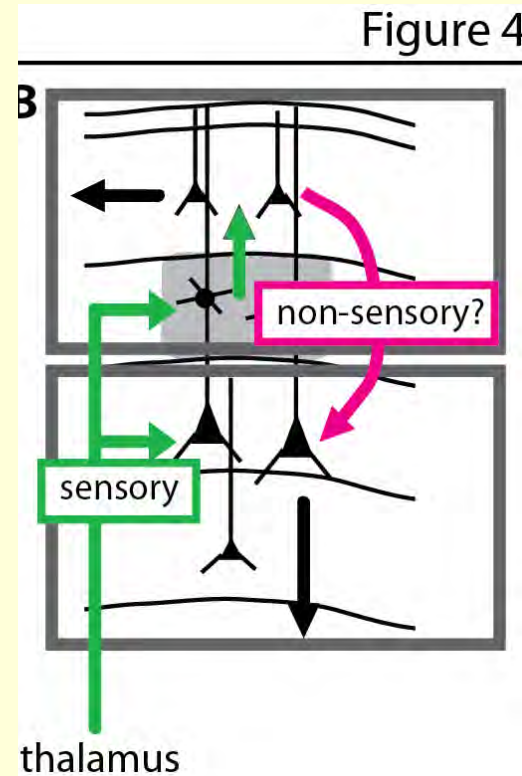
“It’s almost as if you have two brains built into one cortex.”

Les connexions entre les couches pourraient être utilisées pour autre chose que construire des champs récepteurs :

L2, 3 et 4 liées au **contexte** tandis que

L5 et 6 créent une **boucle stimulus-réponse**?

L2, 3 et 4 auraient un rôle dans l'**apprentissage**?

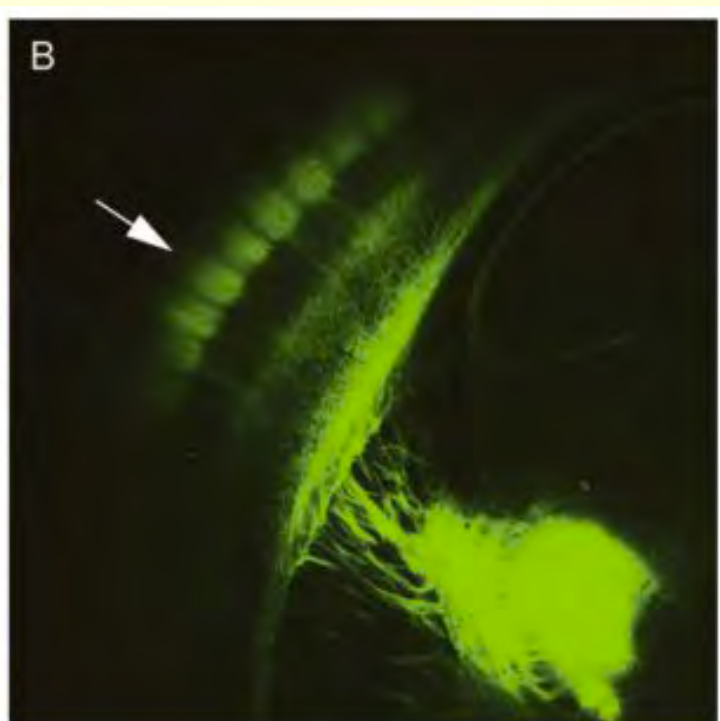


“It’s almost as if you have two brains built into one cortex.”

Les connexions entre les couches pourraient être utilisées pour autre chose que construire des champs récepteurs :

L2, 3 et 4 liées au **contexte** tandis que L5 et 6 créent une **boucle stimulus-réponse**?

L2, 3 et 4 auraient un rôle dans l'**apprentissage**?



En tout cas, cela veut dire que ce que l’on a assumé pendant près d’un siècle ne tient plus !

Ce qui est remarquable dans cette histoire, c’est que les connexions directes du thalamus à L5 avaient été observées plusieurs fois en histologie et même mentionnées dans les monographies avec une ligne pointillée signifiant seulement **“modulation”**...

Cartographier notre connectome

Modéliser le cerveau : The Blue Brain Project

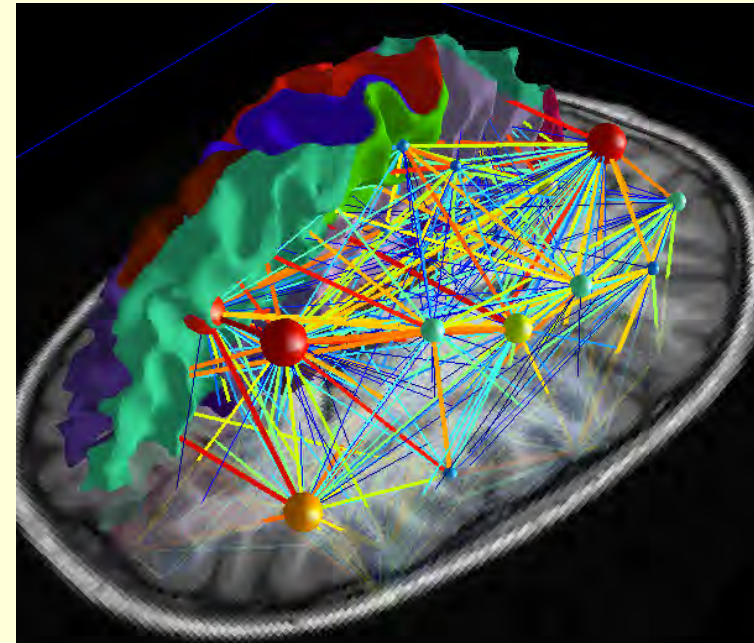
L'organisation en colonnes dans le cortex : plus complexe qu'on croyait

Connectome : différentes approches à différentes échelles

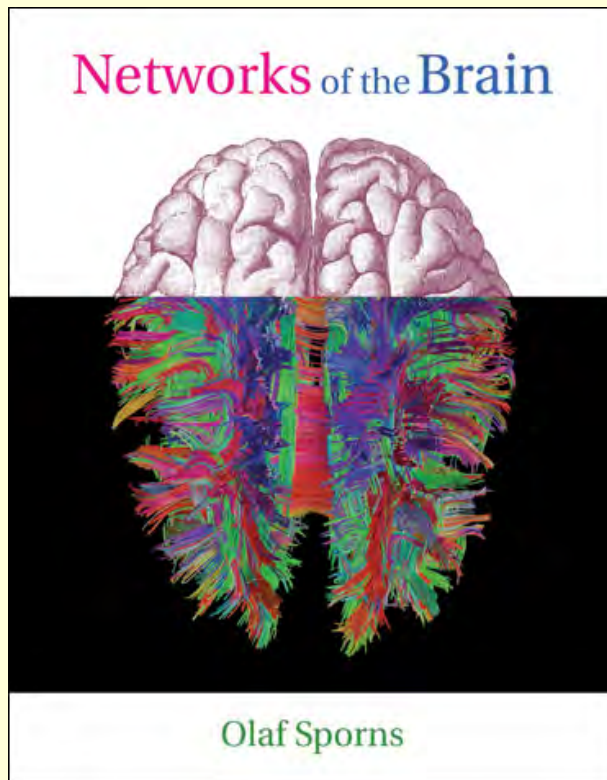
IRM de diffusion

Cartographier les réseaux fonctionnels

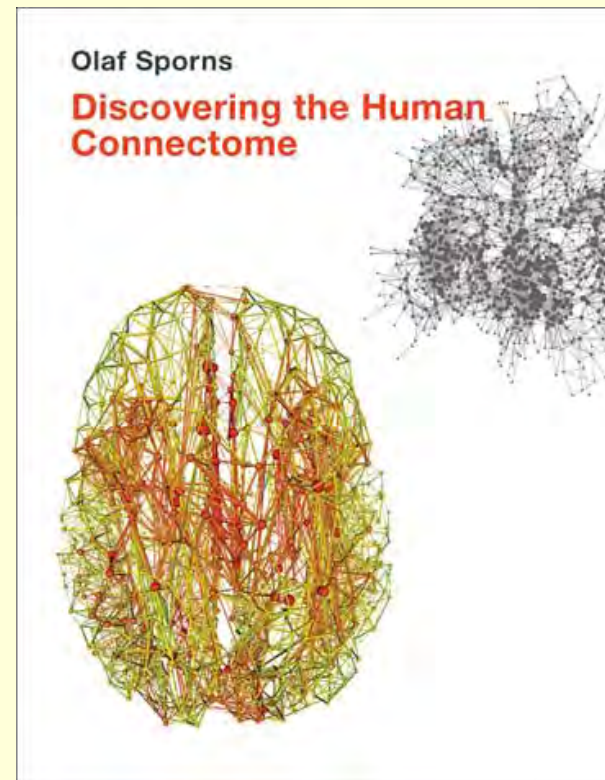
L'organisation générale de nos réseaux cérébraux



Et puis il y a les grands projets qui tentent d'établir la carte réelle des grandes « **autoroutes** » de notre réseau de neurones à l'échelle du **cerveau entier**.



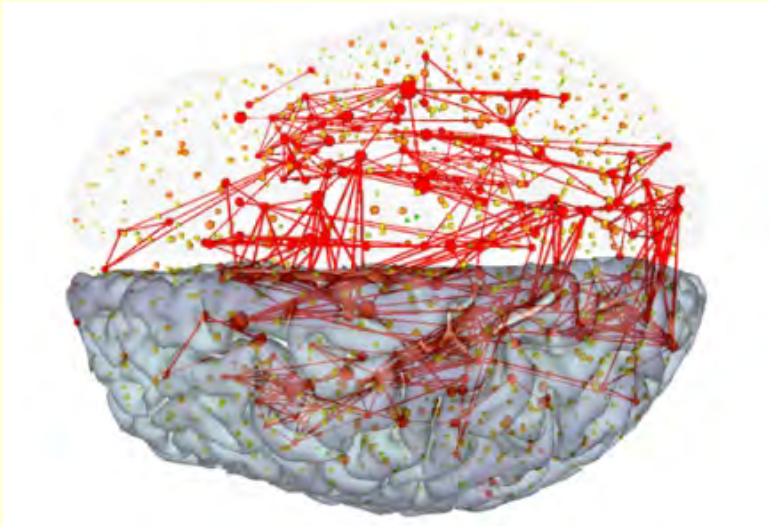
2010



2012

C'est l'idée d'établir une cartographie de ces réseaux densément interconnectés :

le « **connectome** » humain
(par analogie au génome).



*“The **connectome** is the complete description of the structural connectivity (the physical wiring) of an organism’s nervous system.”*

(Sporns et al., 2005, Hagmann, 2005),

Différentes approches récentes d'investigation **anatomique**
de ces « réseaux densément interconnectés »

(« microscale, mesoscale and macroscale ») :

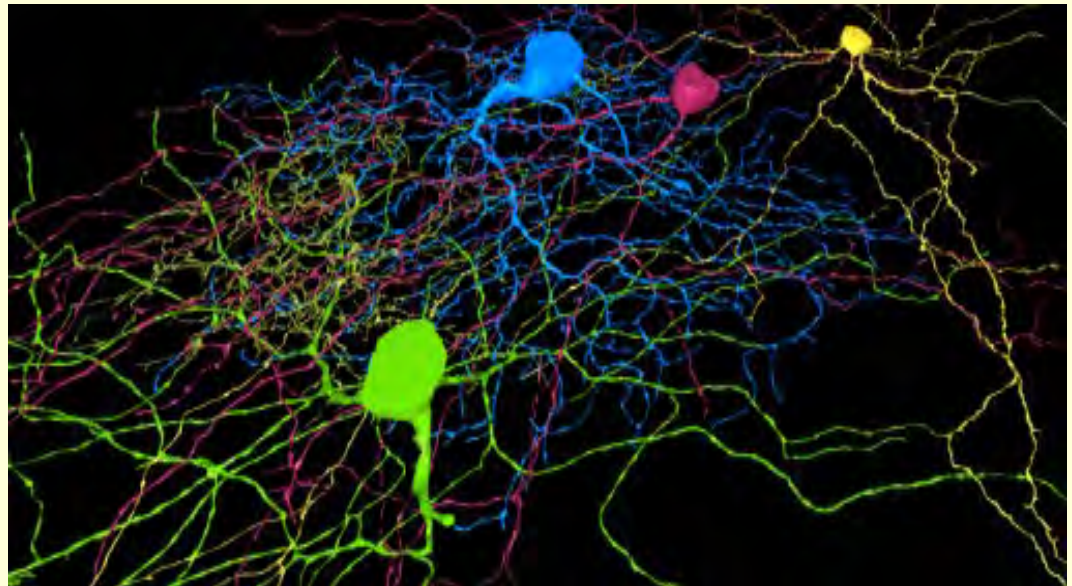
À l'échelle « micro » :

Le BLOGUE du CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX

Aidez à cartographier nos connexions neuronales

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2013/06/10/aidez-a-cartographier-nos-connexions-neurones/>

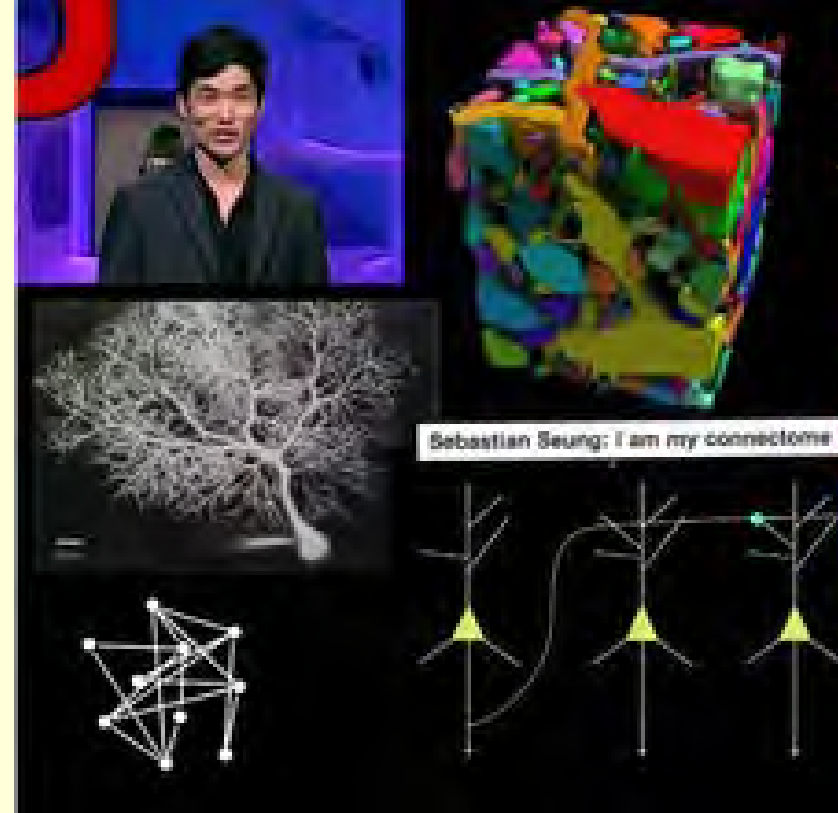
« **EyeWire** », mené par **Sebastian Seung**, que l'on pourrait traduire par « le câblage de l'œil », se concentre uniquement sur un sous-groupe de **cellules ganglionnaires de la rétine** appelées « cellules J » et fait appel au public.



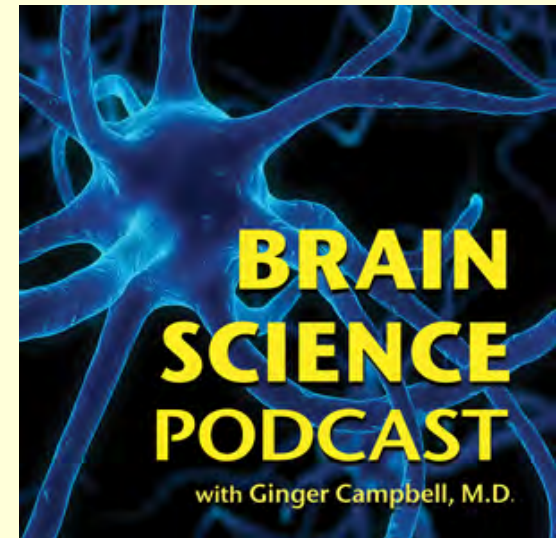
C'est de ce point de vue **microscopique** (c'est-à-dire où précisément, et comment, les axones et les épines dendriques se connectent) que Seung va critiquer par exemple le Blue Brain Project de Markram.

Sebastian Seung, Brain Science Podcast, Episode 85

<http://brainsciencepodcast.com/bsp/sebastian-seung-explores-brains-wiring-bsp-85.html>



<http://brainsciencepodcast.com/>

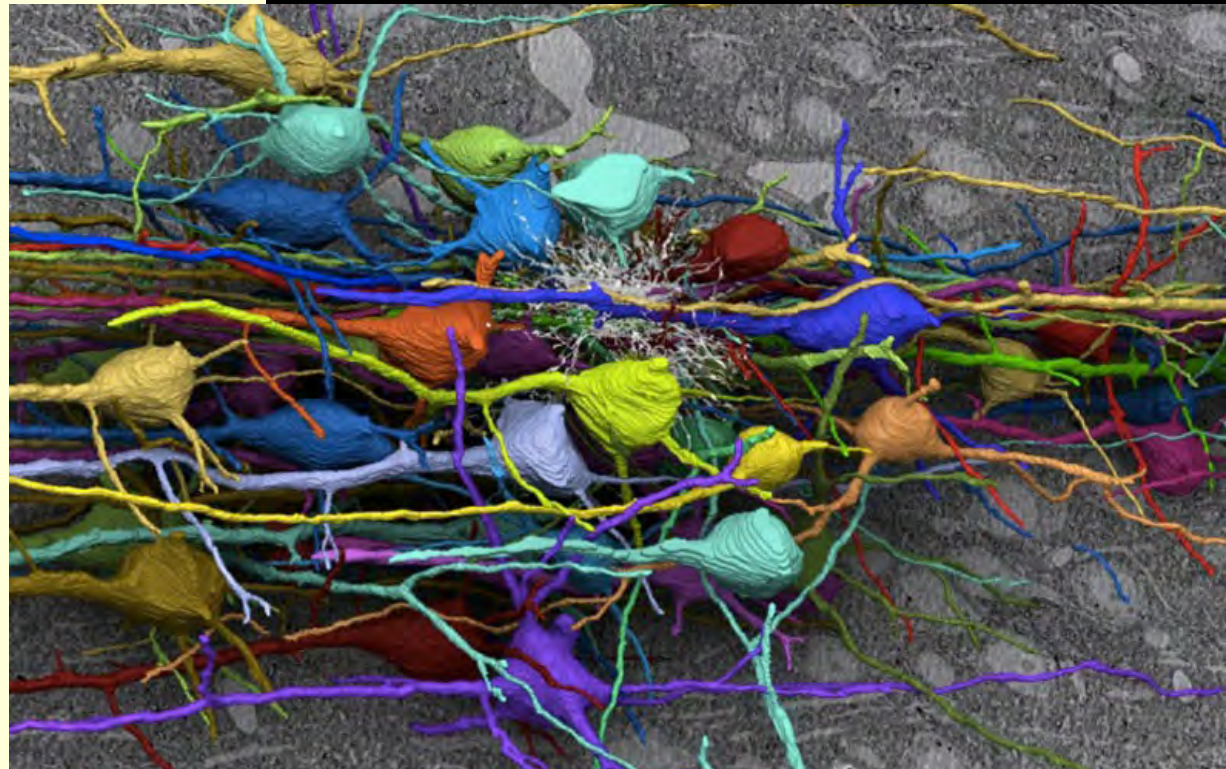


C'est aussi la démarche de :
Jeff Lichtman, *Professor of
Molecular and Cellular Biology*
Harvard University

<http://www.hms.harvard.edu/dms/neuroscience/fac/lichtman.php>

Avec sa coloration **Brainbow**,
mais aussi :

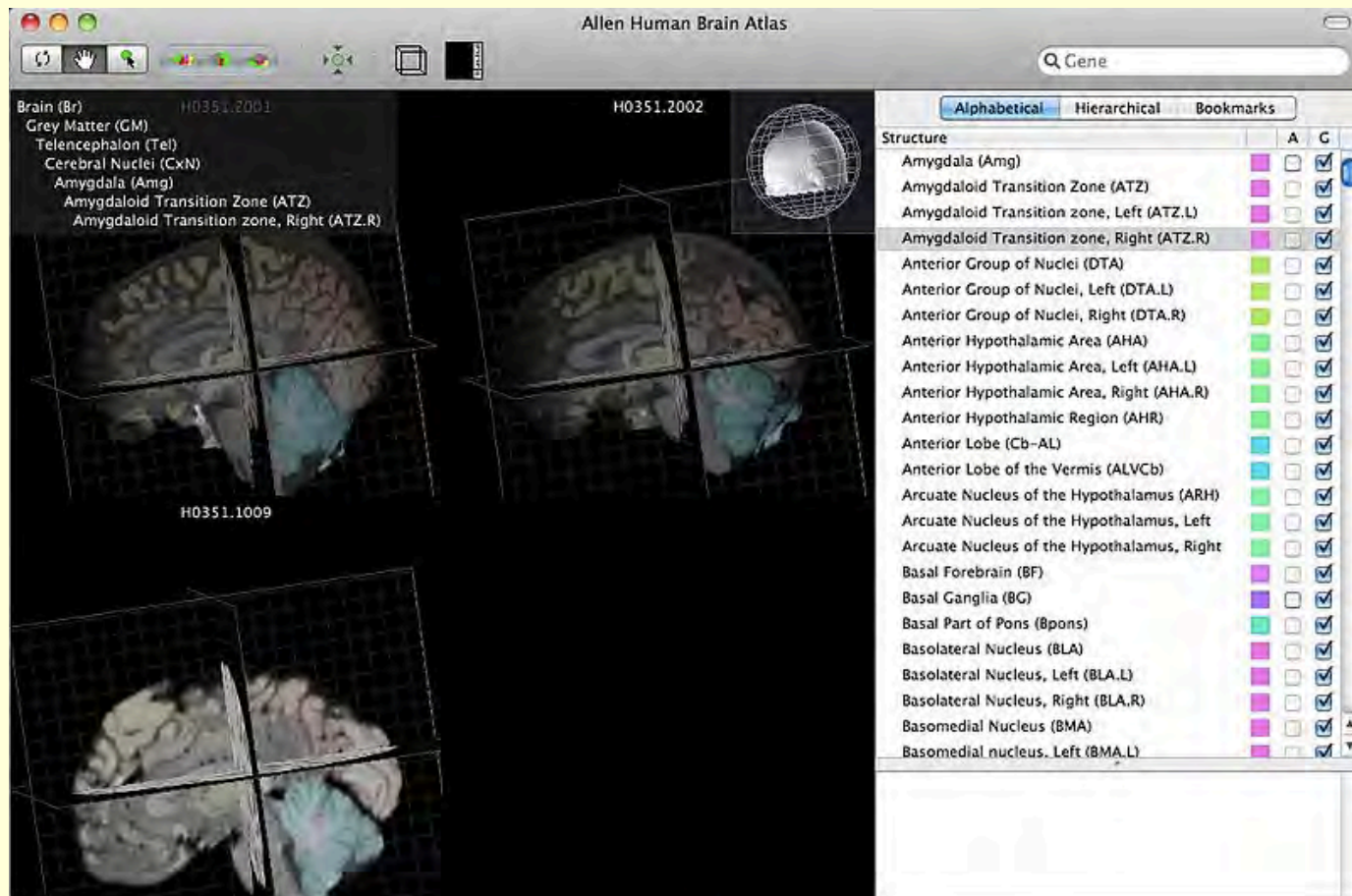
*“In addition we have
developed automated
tools to map neural
connections
(connectomics) at
nanometer resolution
using a new method of
serial electron
microscopy.”*



Allen Mouse Brain Atlas et Human Brain Atlas

Autre entreprise gigantesque de cartographie cérébrale, mais cette fois-ci de **tous les gènes** qui s'expriment dans chaque neurone du cerveau de **souris** (terminé en 2006) et de **l'humain** (terminé en 2010) !

Par exemple, des gènes associés à la schizophrénie ou l'autisme...



À l'échelle « meso » :

Mouse Brain Architecture Project

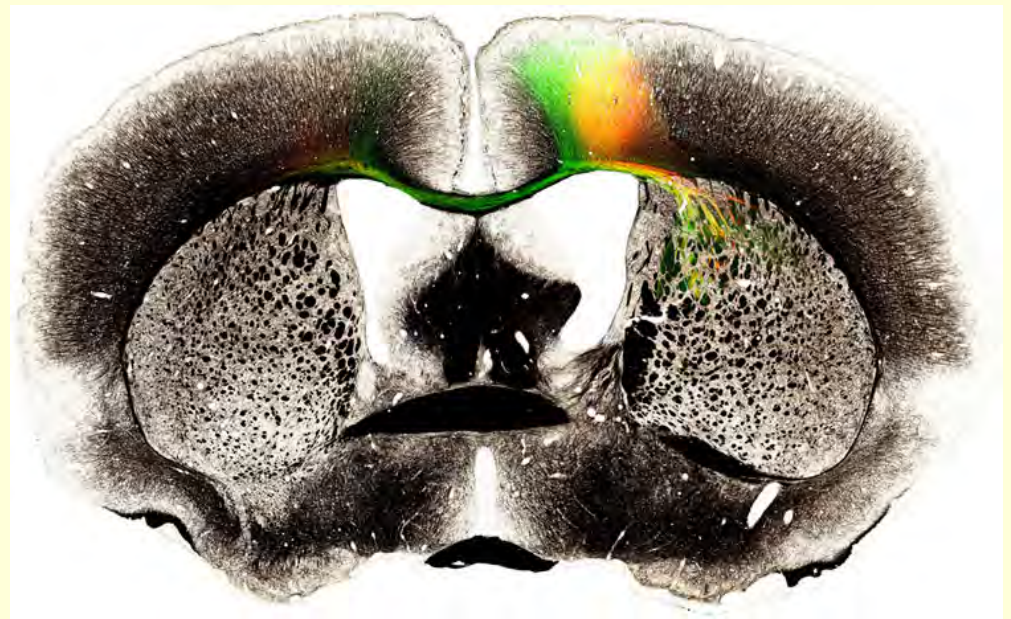
<http://brainarchitecture.org/mouse/about>

Projet de cartographie de l'ensemble des connexions cérébrales de la souris à l'échelle « **mésoscopique** », plus fine que celle que l'on peut obtenir avec l'imagerie cérébrale, mais allant moins dans le détail que la microscopie électronique, capable de montrer le détail des synapses.
(mais applicable sur des cerveaux entiers que pour de très petits cerveaux, comme celui de la mouche à fruits)

Les neurobiologistes du Cold Spring Harbor Laboratory, aux États-Unis, ont rendu public le **1^{er} juin 2012** les premiers 500 téraoctets de données.

Ce genre de projet est rendu possible par les bas coûts et les grandes capacités de **stockage** des ordinateurs d'aujourd'hui.

Ils étaient simplement impensable il y a une dizaine d'années à peine.



Neural Networks of the Mouse Neocortex

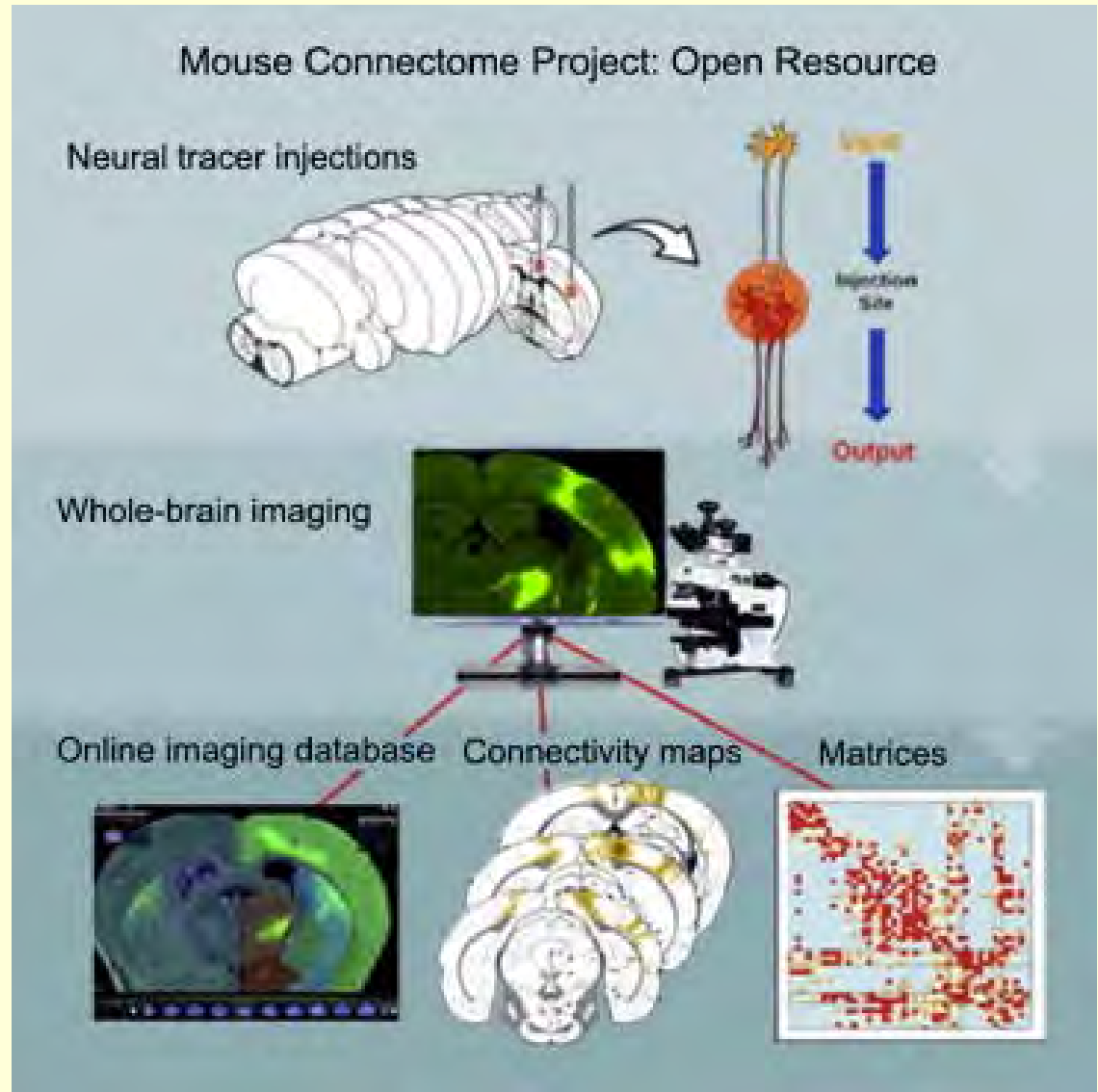
Zingg B., Hintiryan H., Gou L., Song M., Bay M., Bienkowski M., Foster N., Yamashita S., Bowman I. & Toga A. & Dong H.W. (2014).
Cell, 156 (5) 1096-1111.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867414002220>

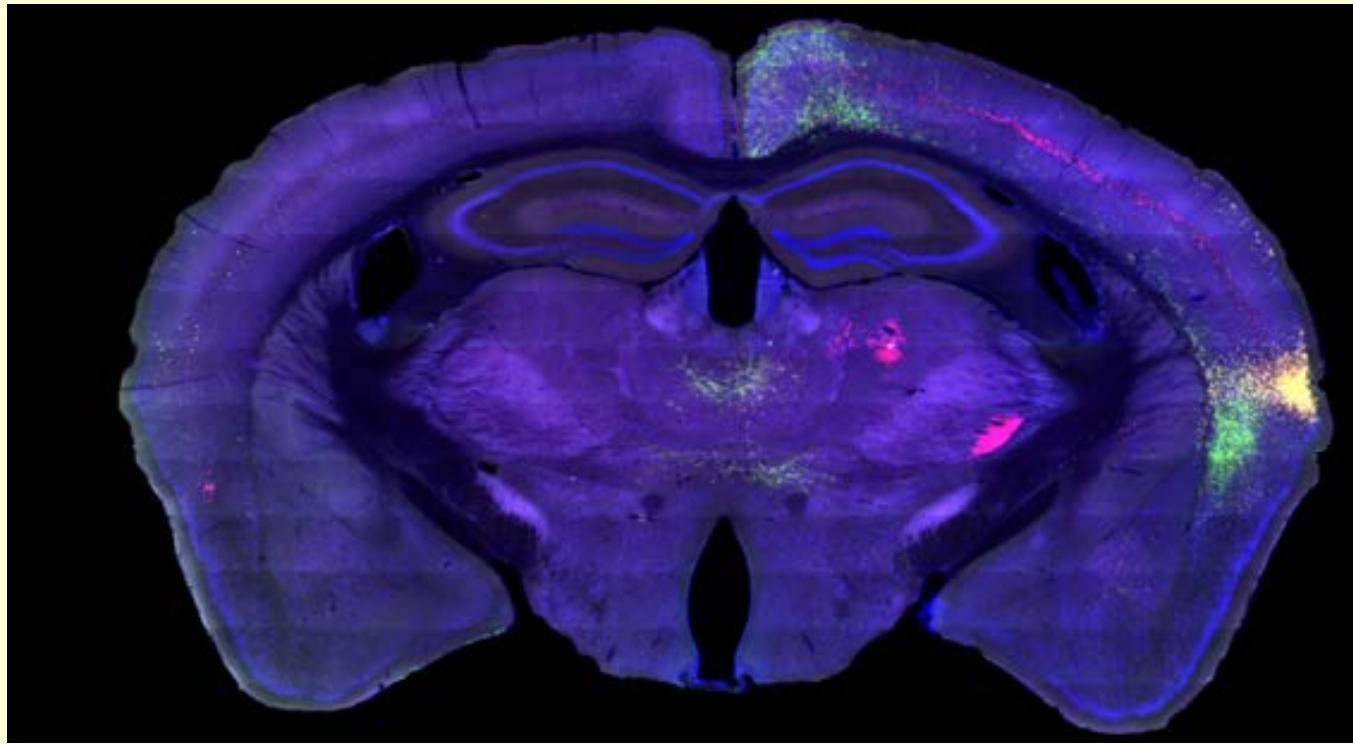
Mouse Connectome Project (MCP)

Mapping the Information Highway in the Brain

<http://knowingneurons.com/2014/03/26/mapping-the-information-highway-in-the-brain/http://knowingneurons.com/2014/03/26/mapping-the-information-highway-in-the-brain/>



Mouse
Connectome
Project (MCP)



*“The MCP also used an advanced method to map the brain circuits better: **double coinjection tract tracing**.*

*The researchers injected one **anterograde** tracer, which travels down the axons of the cell, and one **retrograde** tracer, which travels up toward the cell body, simultaneously to examine the input and output pathways of the cortex.”*



The **Mouse Connectome Project** project created a user-friendly interface, which you can find at www.mouseconnectome.org

*“Based on the map, the researchers have identified **eight cortex subnetworks** that are relatively segregated.
Four of the eight subnetworks are related to movement and sensation of the body regions.”*

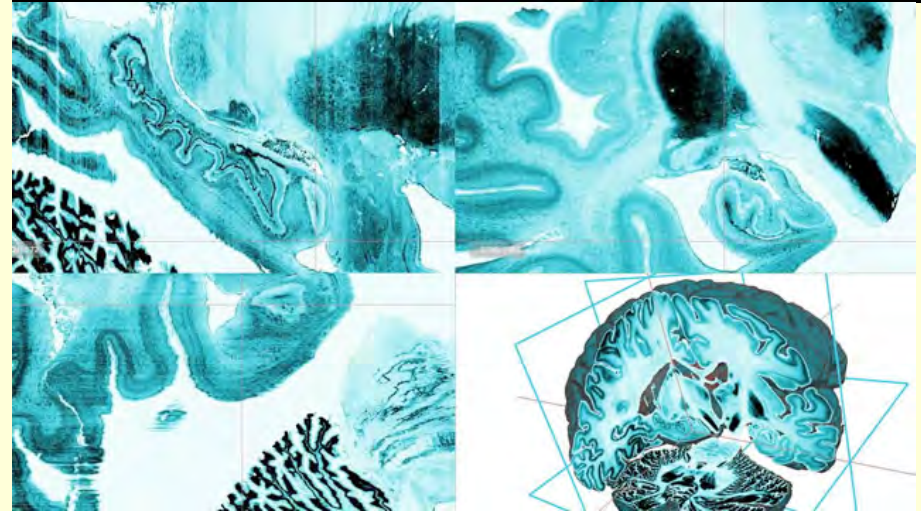
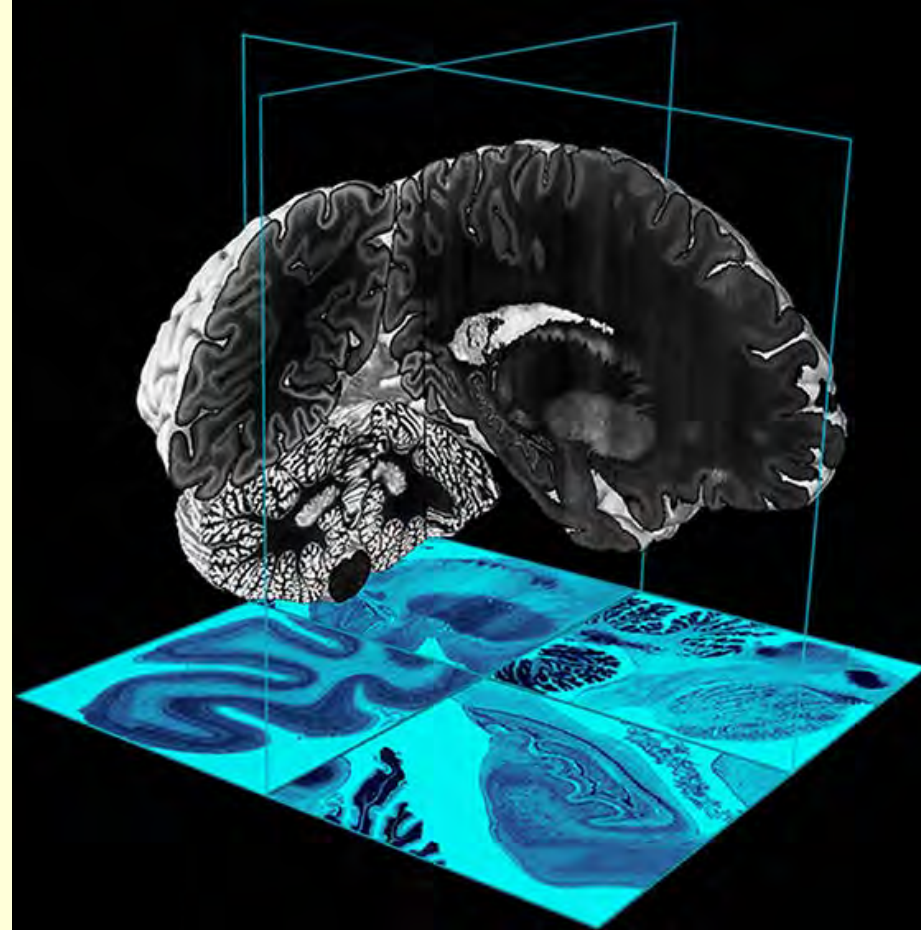
BigBrain

Un groupe international de chercheurs en neurosciences ont tranché, imagée et analysé le cerveau d'une femme de 65 ans, pour créer **la carte la plus détaillée de l'intégralité d'un cerveau humain.**

Cet atlas 3D a été rendu public en **juin 2013** et est le fruit du travail de scientifiques du Montreal Neurological Institute et du German Forschungszentrum Jülich et fait partie du Human Brain Project.

3D Map Reveals Human Brain in Greatest Detail Ever

<http://www.livescience.com/37605-human-brain-mapped-in-3d.html>



L'atlas a été réalisé grâce à la compilation de 7400 des tranches de ce cerveau conservé dans de la paraffine, chacune plus fine qu'un cheveu humain (20-microns).

Il a fallu 1000 heures pour les imager à l'aide d'un scanner à plat, générant ainsi 1 milliard de milliards d'octets de données pour **reconstruire le modèle 3D du cerveau sur un ordinateur.**



Des **cerveaux de référence** ont déjà été cartographiés avec l'IRMf, mais ils n'ont une résolution que de 1 mm cube alors que les tranches de 20 μm de BigBrain permettent une **résolution 50 fois meilleure.**

À l'échelle « macro » :

Human **Connectome** Project

(<http://www.humanconnectomeproject.org/>)

Projet de 5 ans **initié en 2010** qui a reçu US \$40-million de l'US National Institutes of Health (NIH) à Bethesda, Maryland et qui aspire à cartographier le connectome humain en utilisant **plusieurs techniques**:

Diffusion-spectrum imaging (DSI)

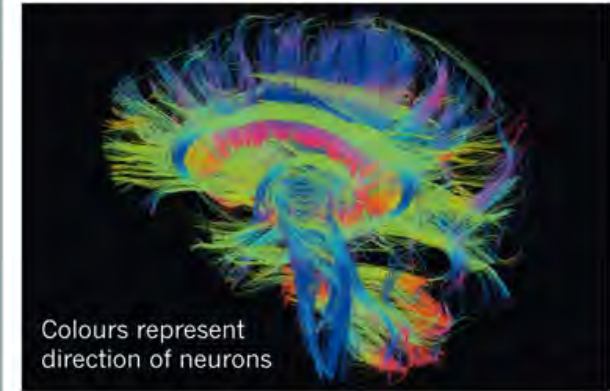
Resting-state functional MRI (rs-fMRI)

SCANNING THE CONNECTOME

The Human Connectome Project aims to trace the brain's neural network using advanced imaging techniques, both of which rely on magnetic resonance imaging (MRI).

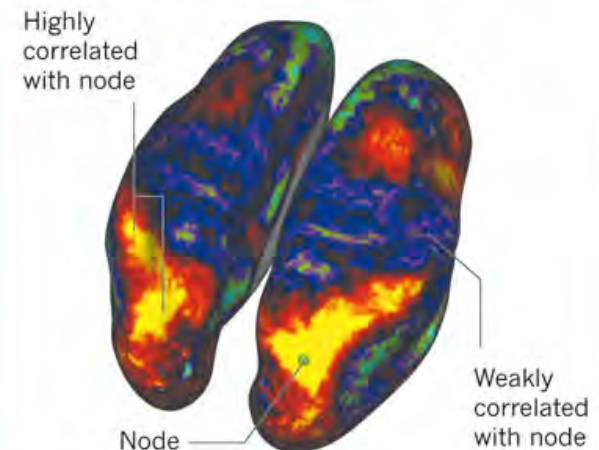
Mapping structure

Diffusion spectrum imaging detects the movement of water molecules that flow along nerve fibres in the brain. The result is a map of the brain's neuronal network.



Mapping function

Resting-state functional MRI maps resting brain activity, then looks for correlations between one area and another. Highly correlated areas are thought to have some kind of functional link.



Modéliser le cerveau : The Blue Brain Project

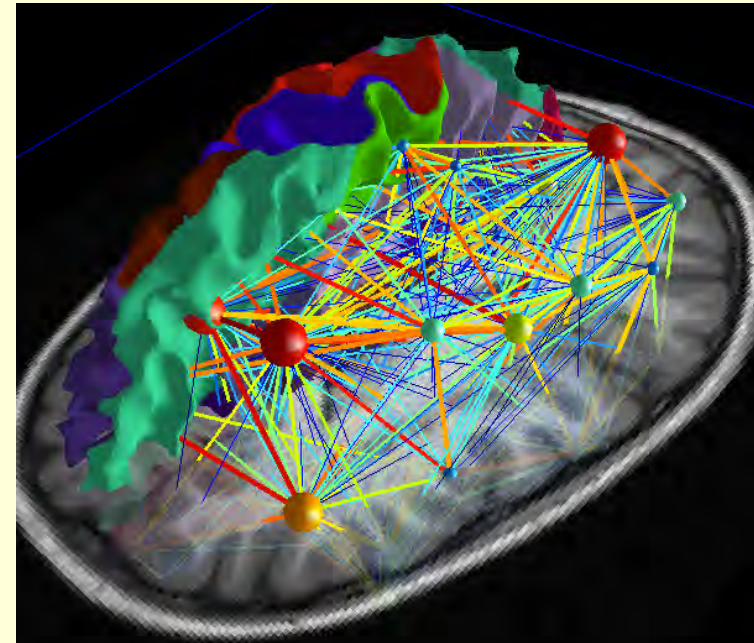
L'organisation en colonnes dans le cortex : plus complexe qu'on croyait

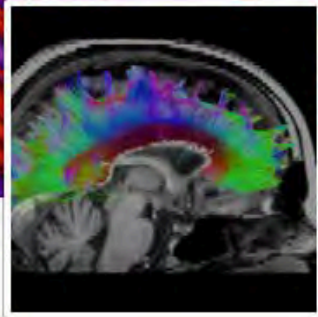
Connectome : différentes approches à différentes échelles

IRM de diffusion

Cartographier les réseaux fonctionnels

L'organisation générale de nos réseaux cérébraux





Diffusion Imaging

13 likes

Community [?]

Diffusion Tensor Imaging is a cutting edge imaging technique that provides quantitative information with which to visualize and study connectivity and continuity of neural pathways in the central and peripheral nervous systems in vivo (Basser et al. 2000)



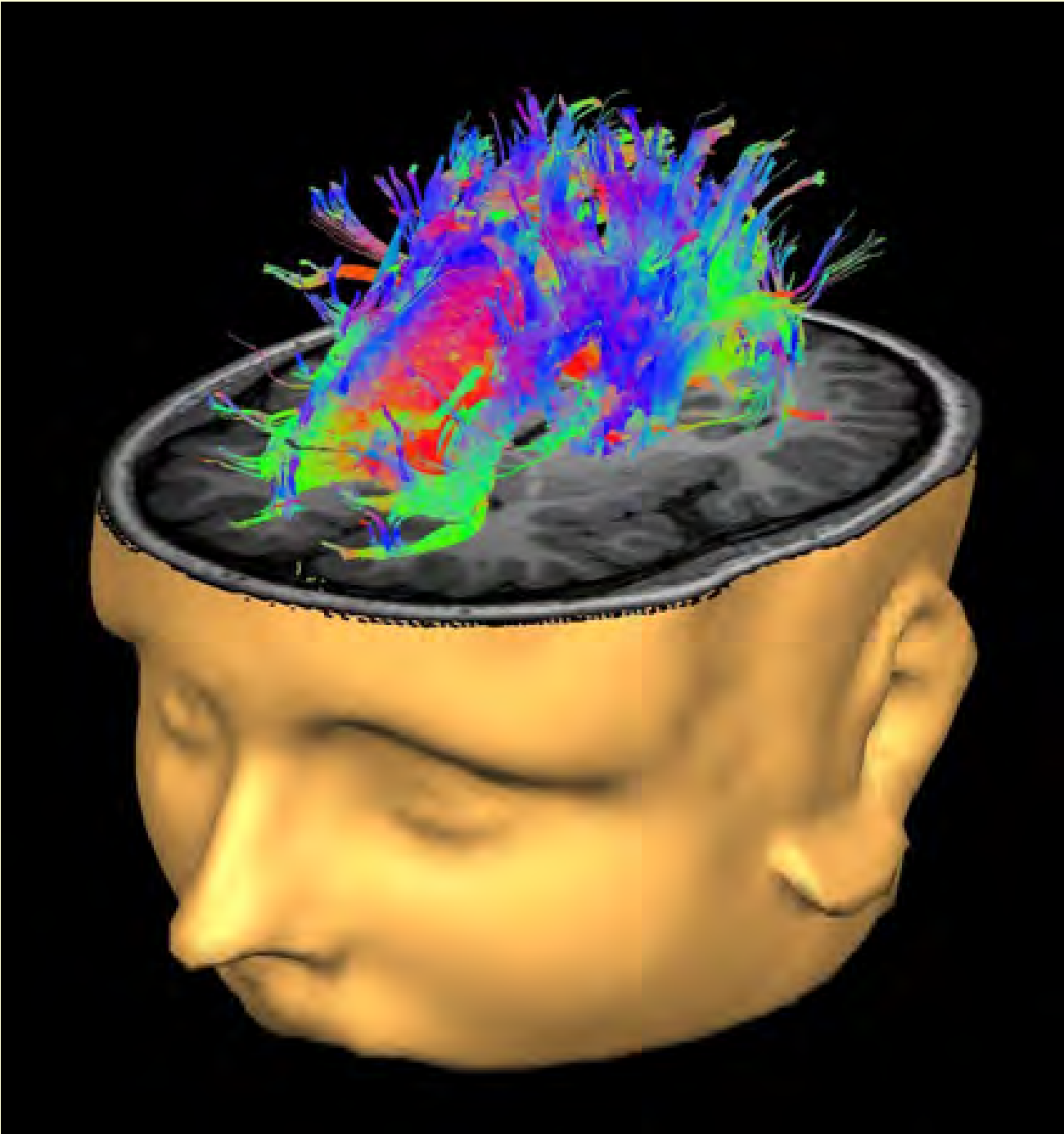
Diffusion Tensor Imaging (DTI)

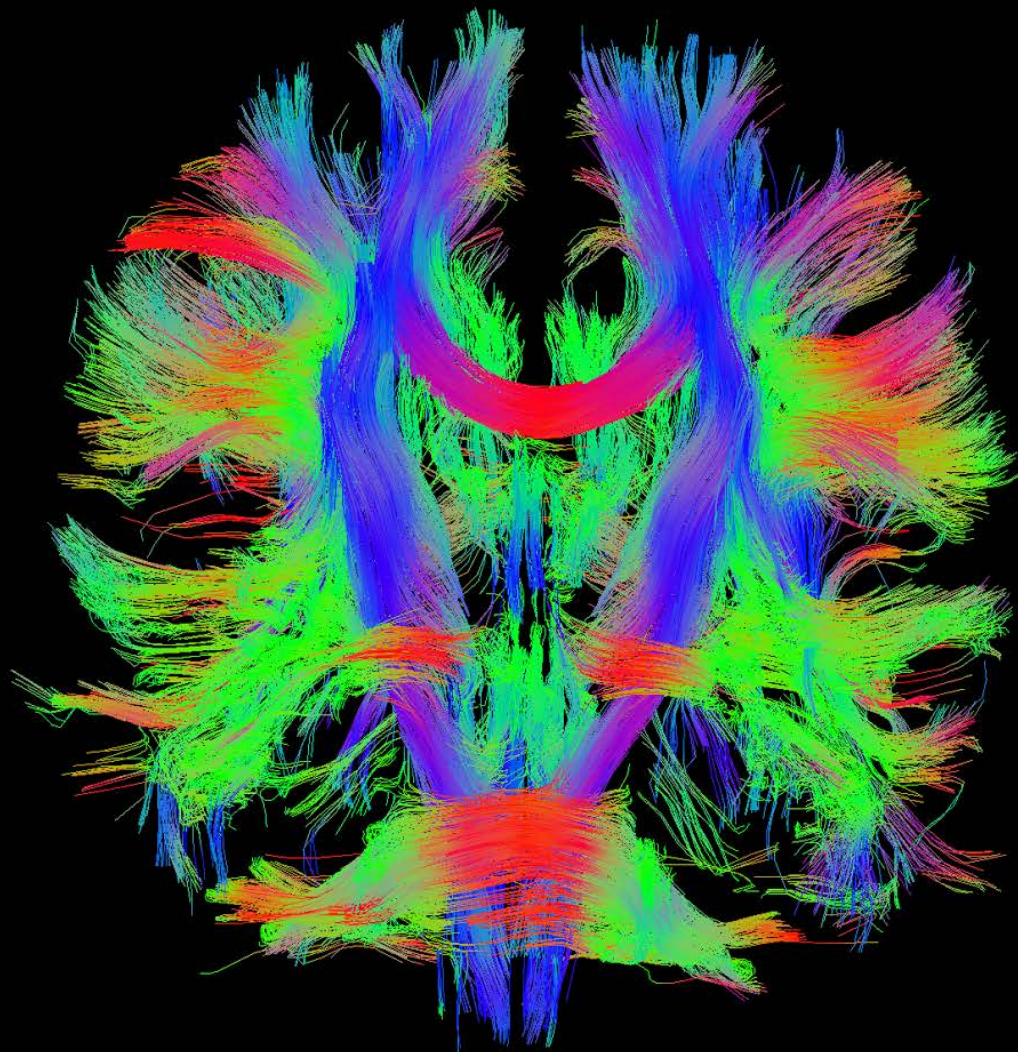
Variantes :

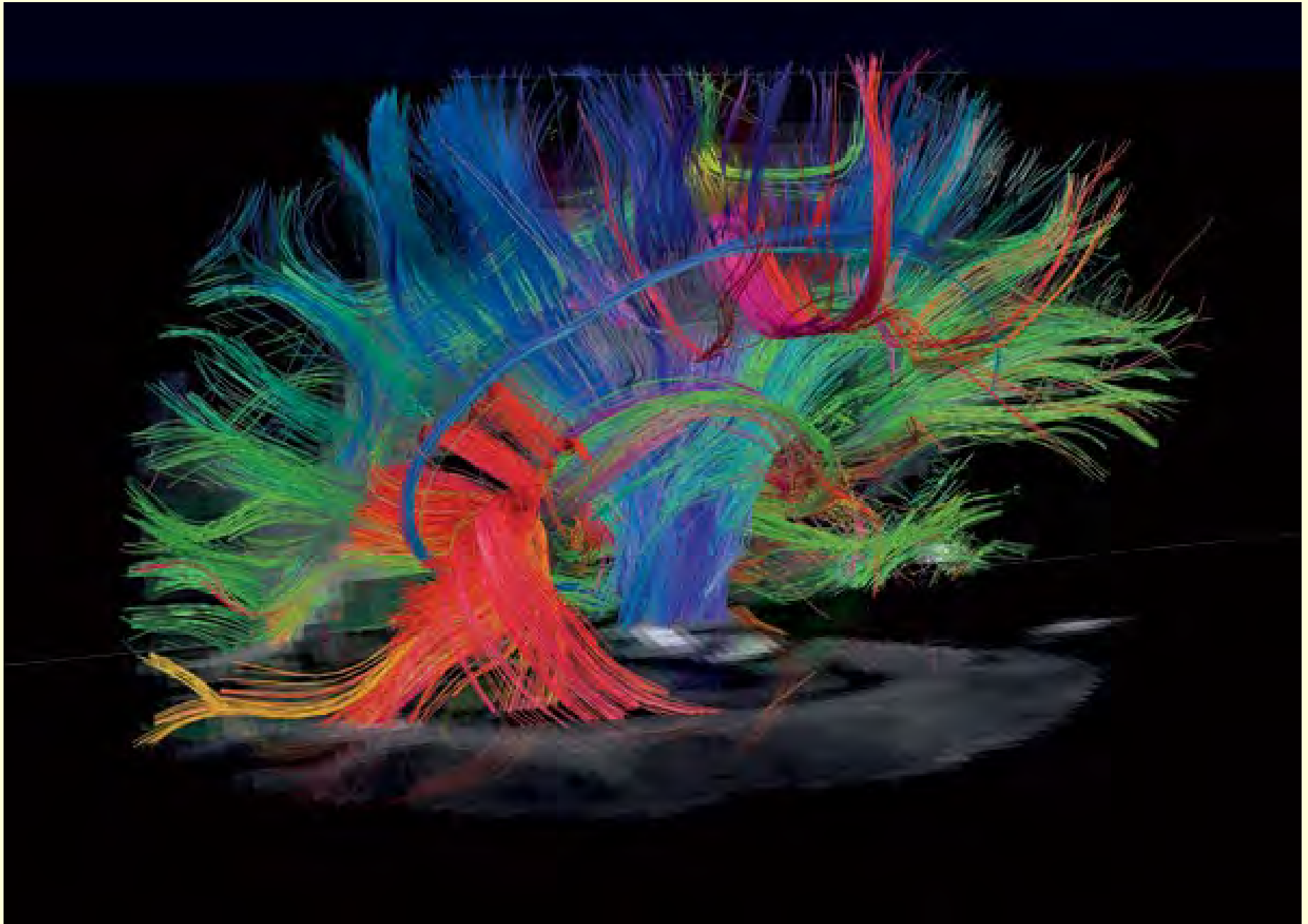
diffusion weighted imaging (DWI)

diffusion spectrum imaging (DSI)

- Premières images : **1985**
- Applications cliniques, en particulier pour visualiser les voies nerveuses lésées par des ACVs ou des pathologies impliquant la matière blanche.
- Méthode **non invasive** qui permet de visualiser les grandes connections entre différentes parties du cerveau sur une base individuelle
- Outil majeur pour le projet du **Connectome Humain**

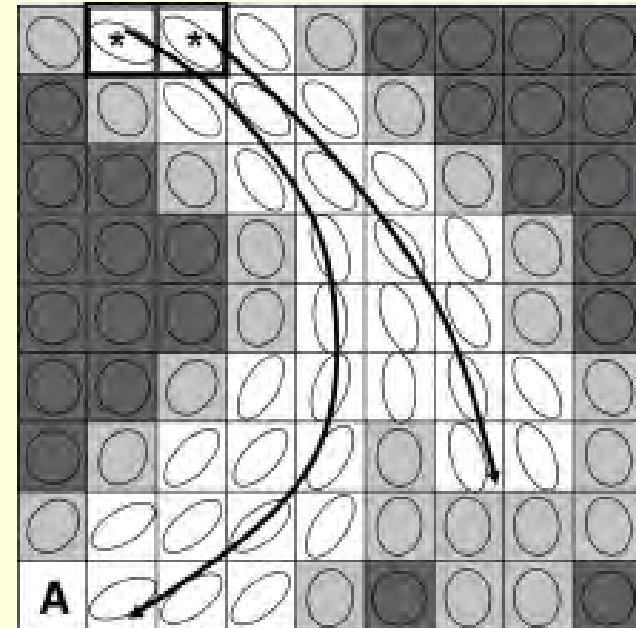
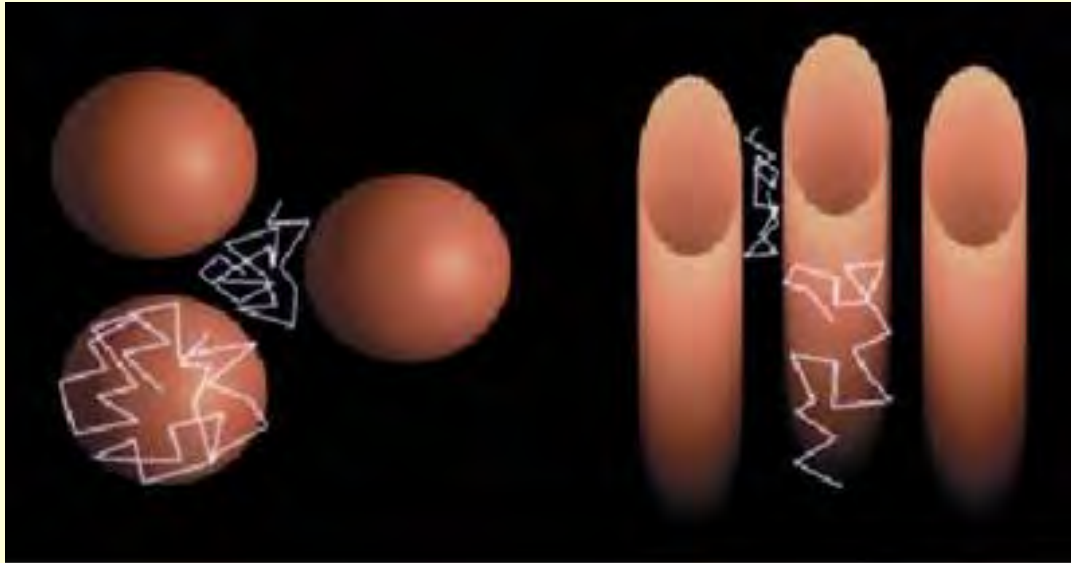




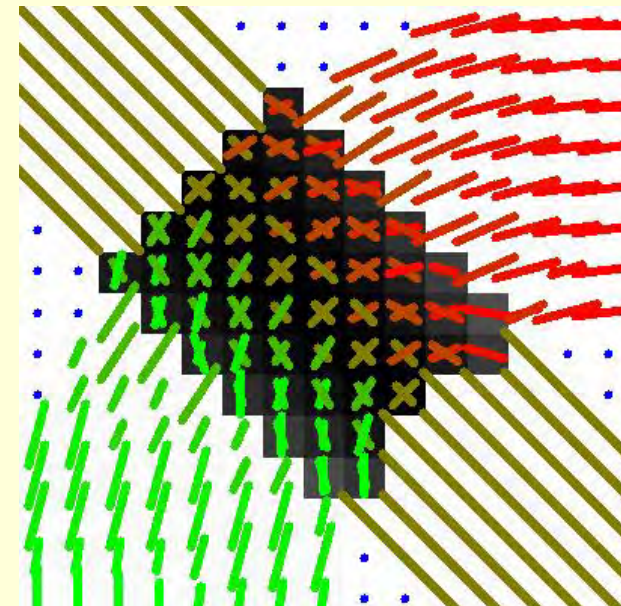


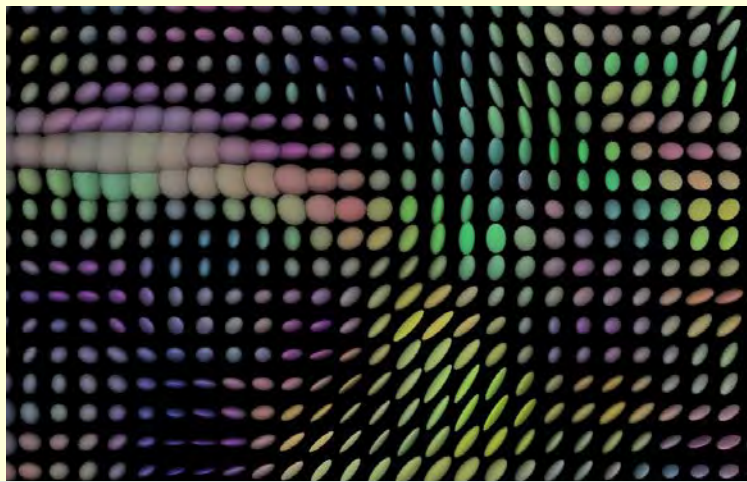
Principe à la base de l'imagerie de diffusion

Diffusion Tensor Imaging (DTI)



diffusion spectrum imaging (DSI)





PD Orientation Viewer

Scheme file options

no flip
 flip x
 flip y
 flip z
 Y X Z
 SAVE SC

Show vectors
 Zoom

Grey gamma

 RGB gamma

96 137 0
0.704768 0.176565 -0.687114 (0.000000)

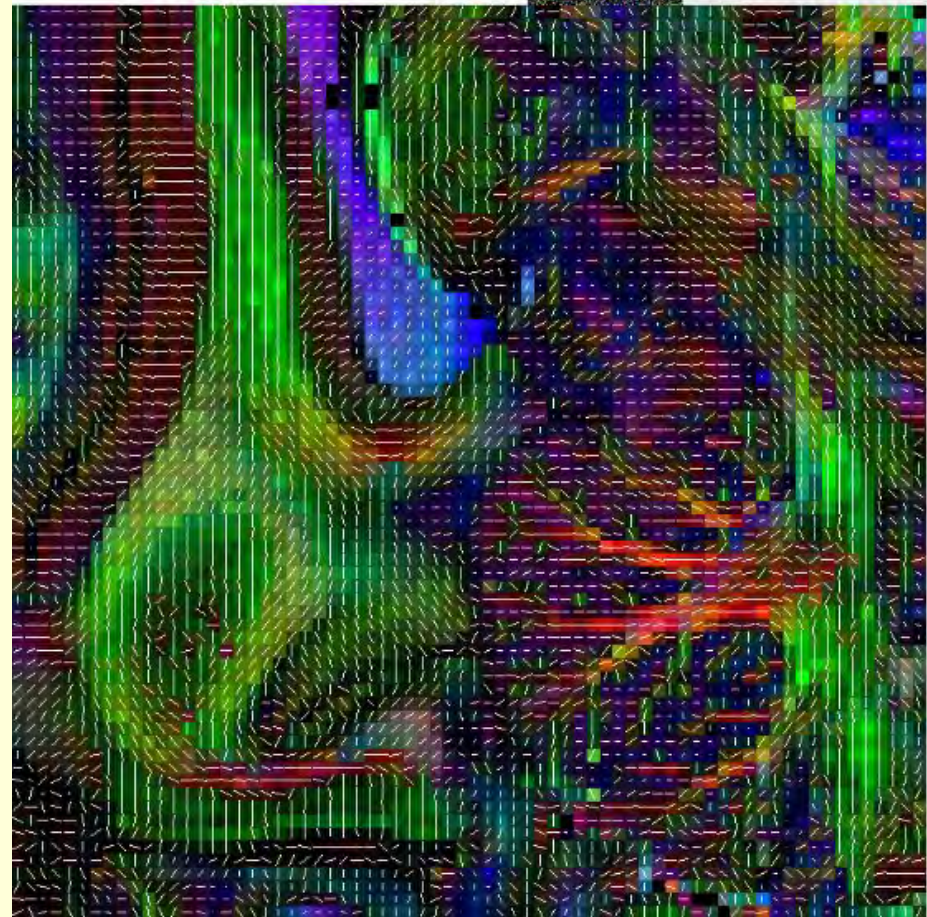
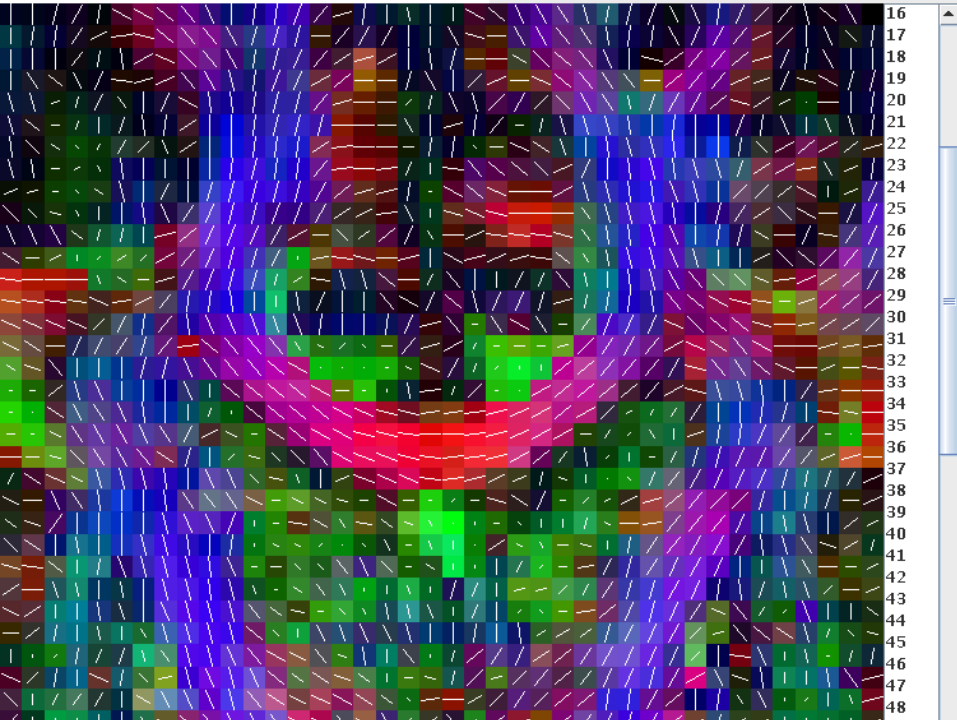
PD Orientation Viewer

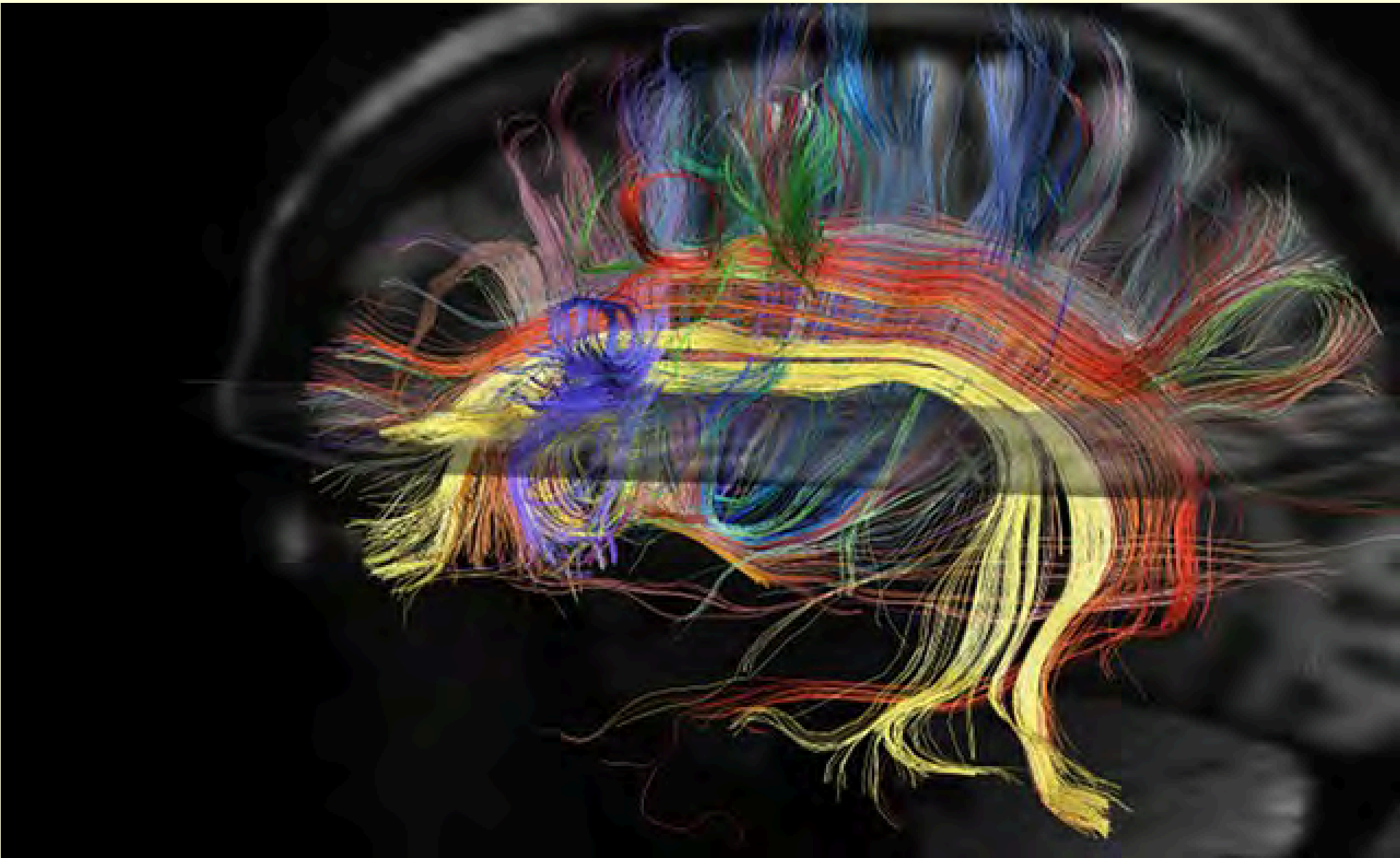
Show vectors
 Zoom

Grey gamma 0.7

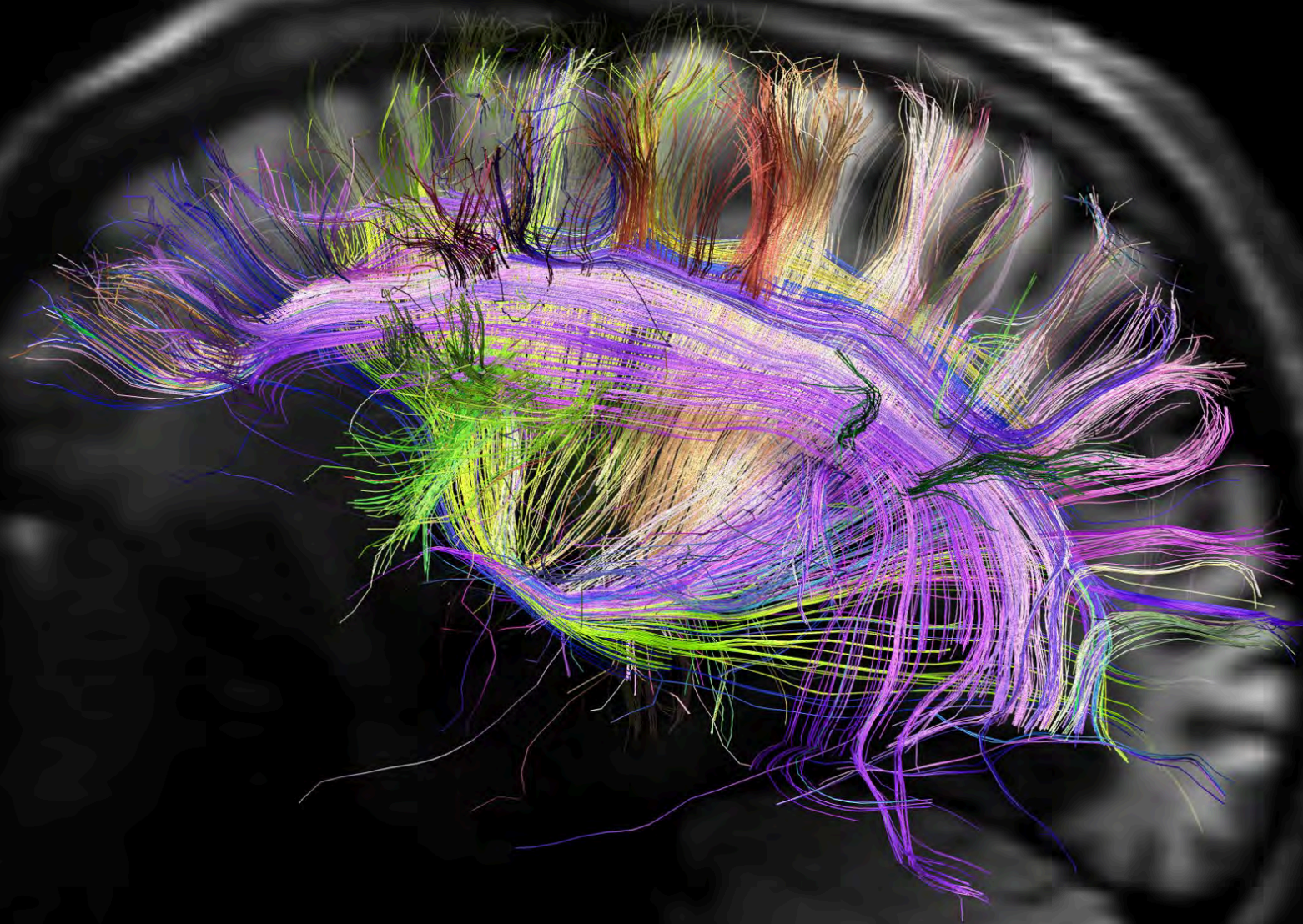
 RGB gamma 1.0

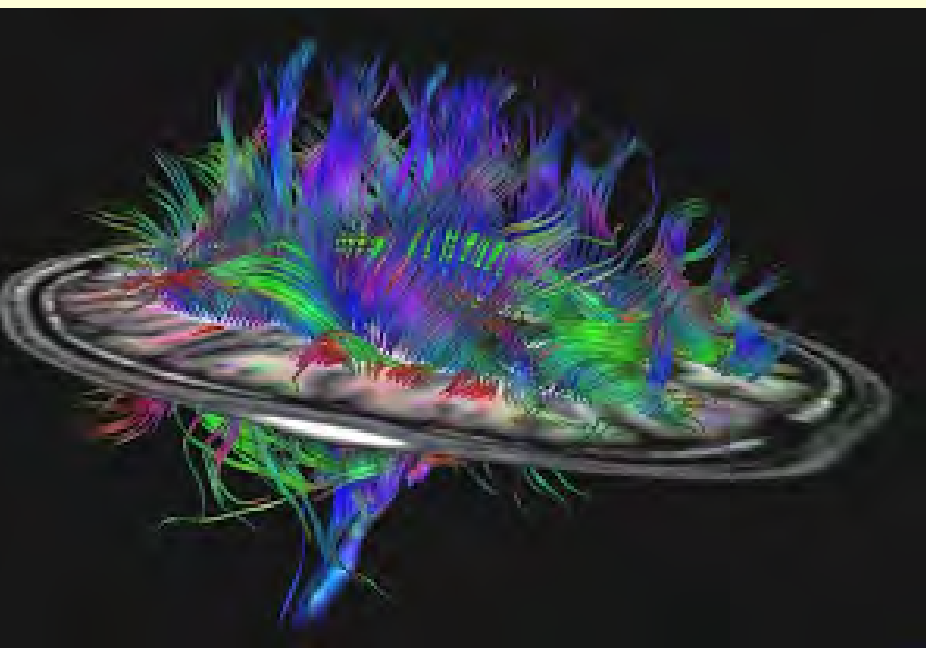
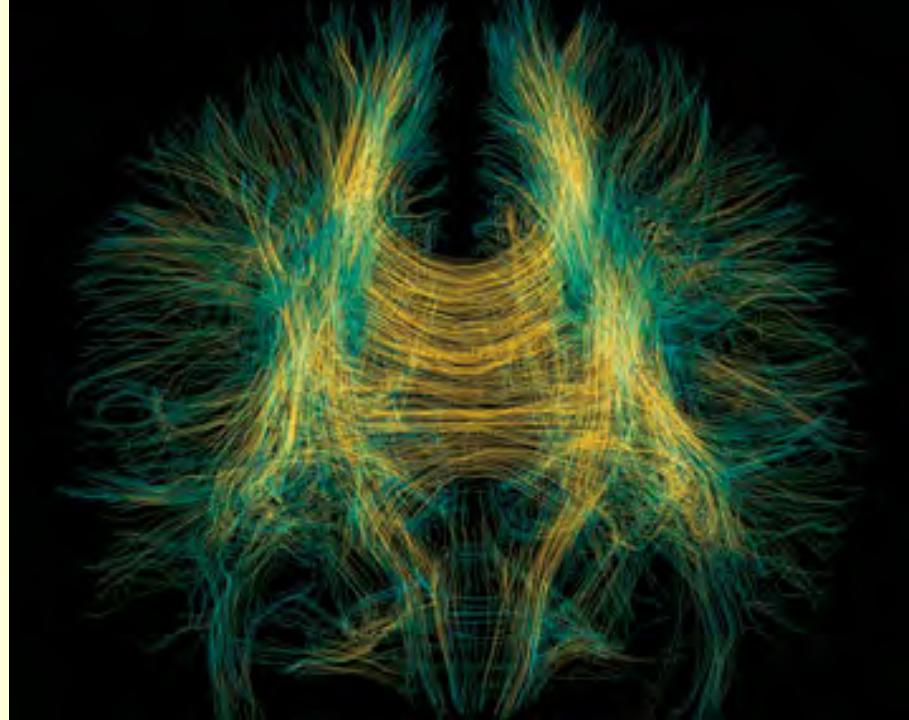
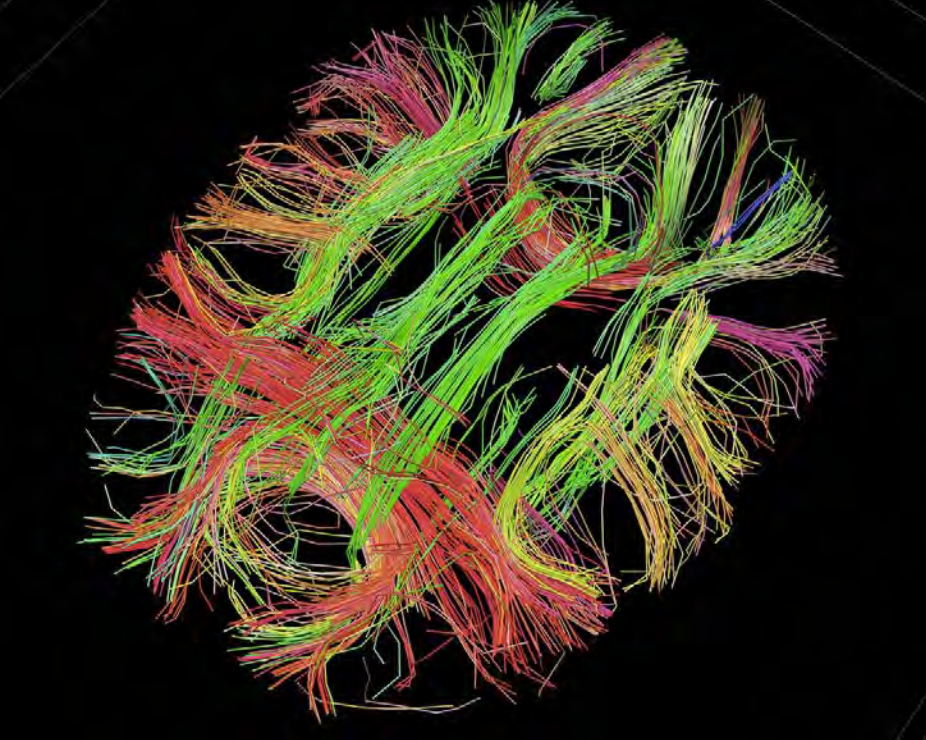
74 56 37
-0.293338 0.759015 0.581248 (0.135361)



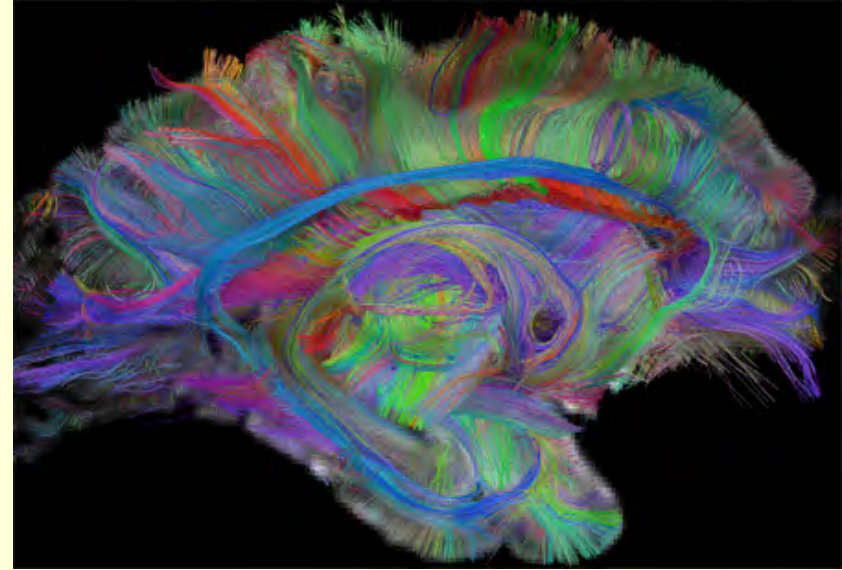


Courtesy of VJ Wedeen and LL Wald, Martinos Center, Harvard Medical School, Human Connectome Project





Limite / critique à l'IRM de diffusion :



Ne voit pas les nombreux embranchements des axones (collatérales) que l'on observe sur les colorations traditionnelles à haute-résolution car avec l'IRM de diffusion chaque faisceau contient des milliers d'axons.

« The brain is not made up of point-to-point connections, it's made up of trees. »

Sans parler des cellules gliales : dans aucun connectome...

Cartographier notre connectome

Modéliser le cerveau : The Blue Brain Project

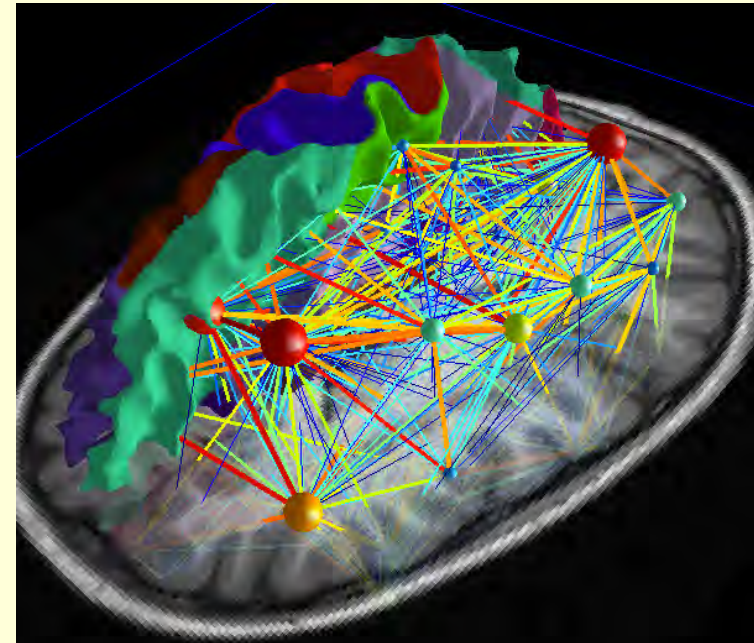
L'organisation en colonnes dans le cortex : plus complexe qu'on croyait

Connectome : différentes approches à différentes échelles

IRM de diffusion

Cartographier les réseaux fonctionnels

L'organisation générale de nos réseaux cérébraux



Diffusion-spectrum imaging (DSI)

Resting-state functional MRI (rs-fMRI),

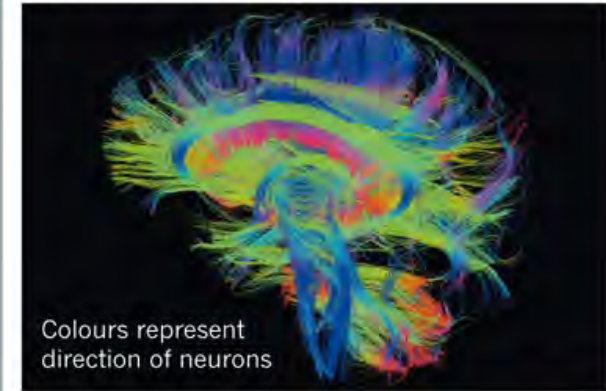
Outre les approches d'investigation **anatomique** de ces « réseaux densément interconnectés », il y a tout la recherche en imagerie cérébrale sur la **connectivité fonctionnelle (fcMRI)**.

SCANNING THE CONNECTOME

The Human Connectome Project aims to trace the brain's neural network using advanced imaging techniques, both of which rely on magnetic resonance imaging.

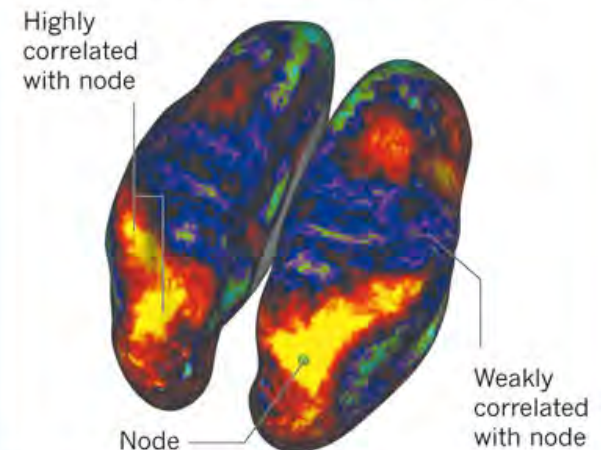
Mapping structure

Diffusion spectrum imaging detects the movement of water molecules that flow along nerve fibres in the brain. The result is a map of the brain's neuronal network.



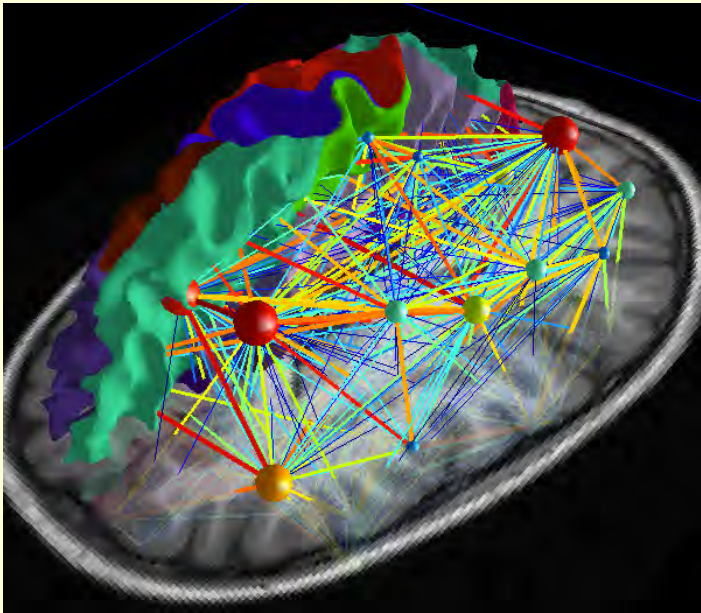
Mapping function

Resting-state functional MRI maps resting brain activity, then looks for correlations between one area and another. Highly correlated areas are thought to have some kind of functional link.



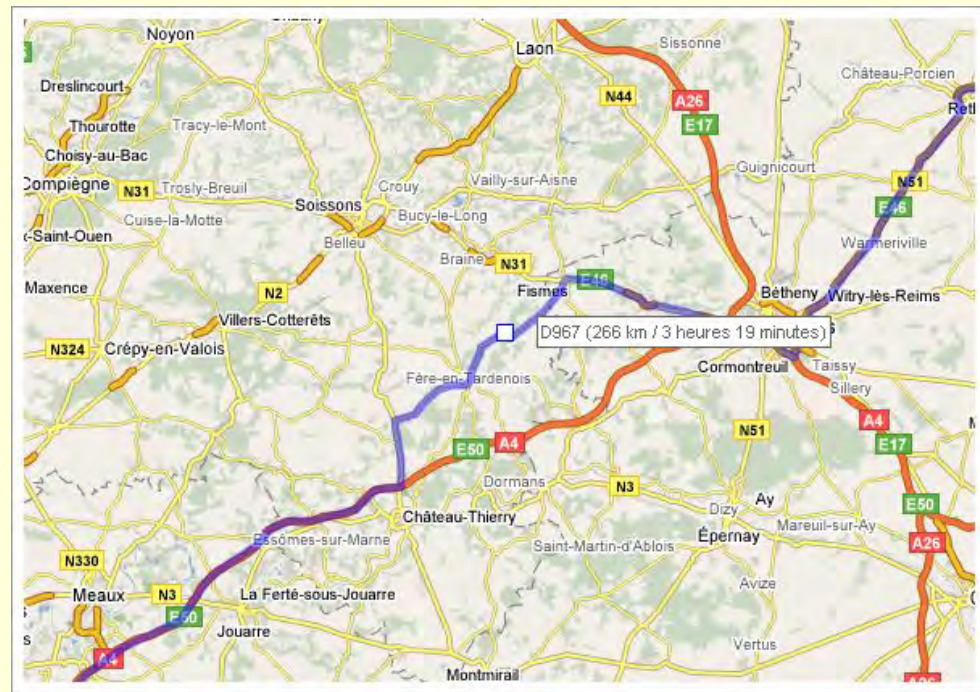
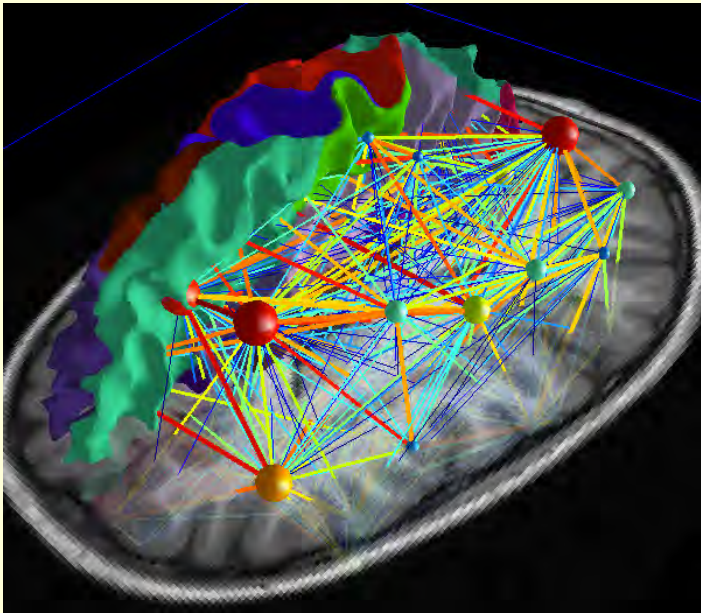
Établir la **connectivité fonctionnelle (fcMRI)** entre différentes régions du cerveau :

- en mesurant les fluctuations spontanées de l'activité cérébrale on tente d'identifier des régions qui ont naturellement tendance à « **travailler ensemble** ».
- On ne mesure **pas directement la connectivité anatomique** mais est suffisamment **contrainte** par cette dernière pour estimer les **propriétés fonctionnelles** de connectivité du réseau.

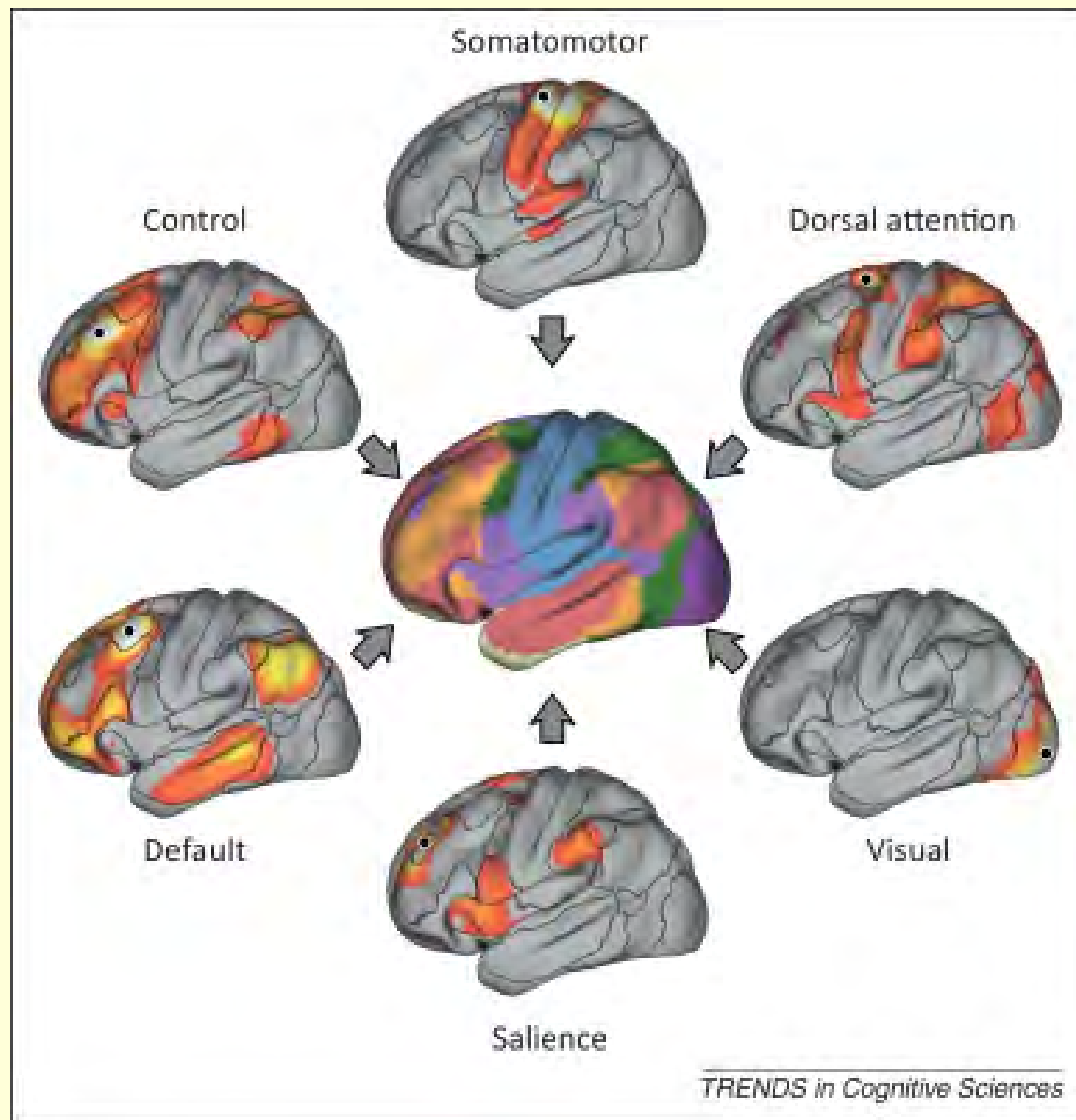


Établir la **connectivité fonctionnelle (fcMRI)** entre différentes régions du cerveau :

- en mesurant les fluctuations spontanées de l'activité cérébrale on tente d'identifier des régions qui ont naturellement tendance à « **travailler ensemble** ».
- On ne mesure **pas directement la connectivité anatomique** mais est suffisamment **contrainte** par cette dernière pour estimer les **propriétés fonctionnelles** de connectivité du réseau.



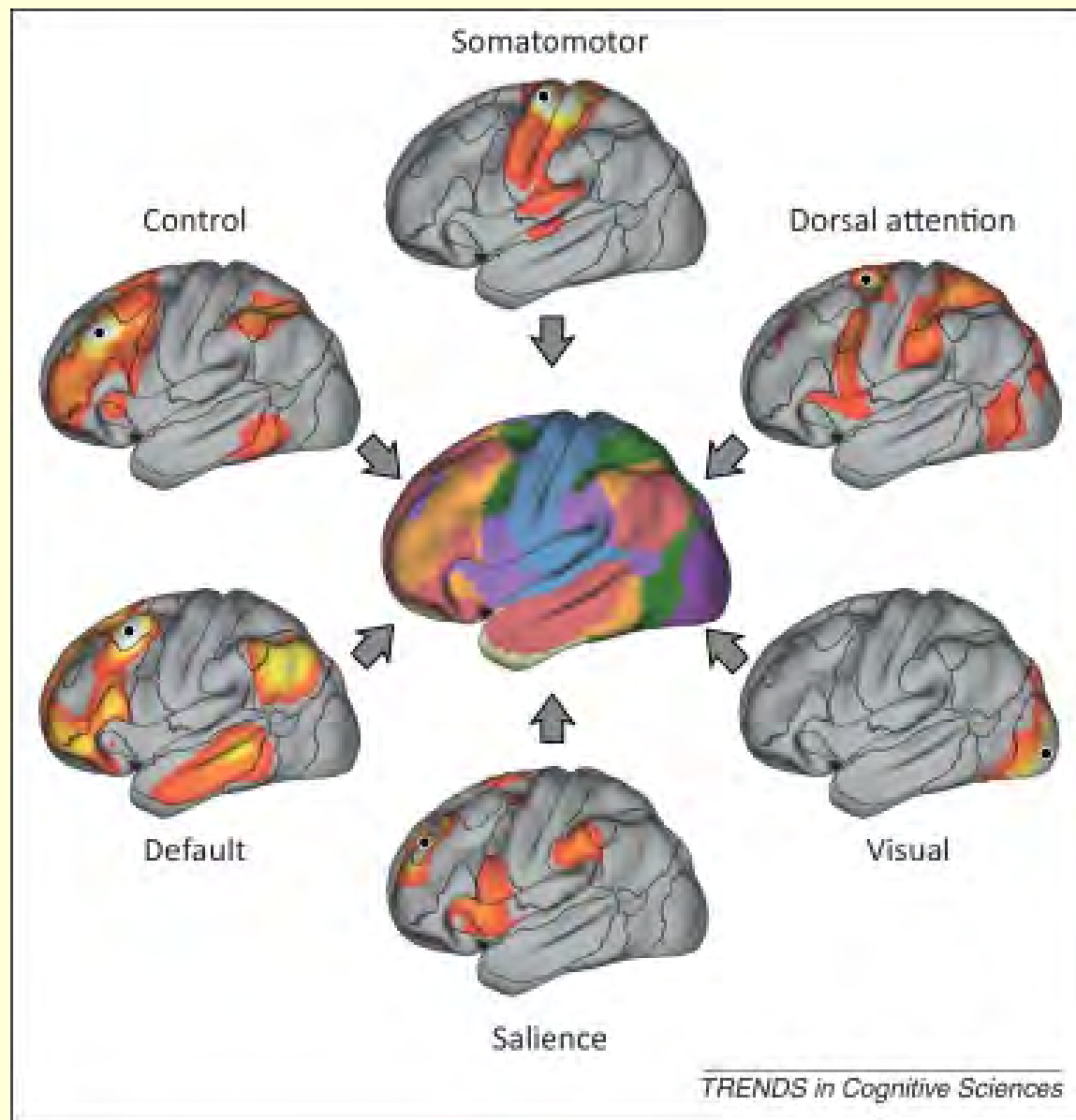
C'est ainsi que l'on distingue des régions cérébrales qui ont naturellement tendance à « **travailler ensemble** » et forment différentes réseaux fonctionnels typiques.



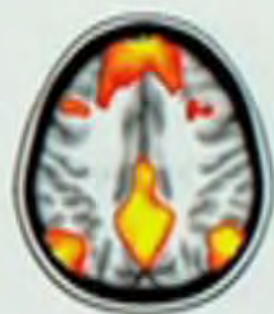
The evolution of distributed association networks in the human brain, Randy L. Buckner & Fenna M. Krienen, *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 17, Issue 12, 648-665, **13 November 2013**

Ces réseaux distribués à l'échelle du cerveau :

- se retrouvent beaucoup dans les régions **associatives** du cortex
- sont **très peu couplés** fonctionnellement aux régions **sensorielles et motrices**
- sont actifs durant des **processus cognitifs de haut niveau**
- sont susceptibles **d'entretenir des relations complexes entre eux**



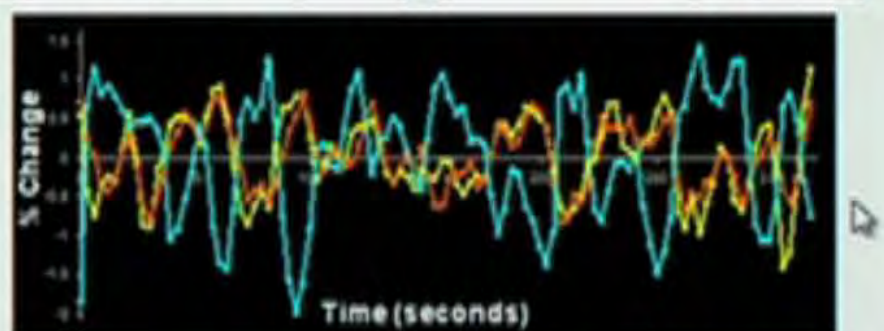
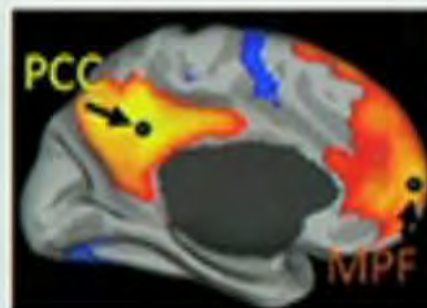
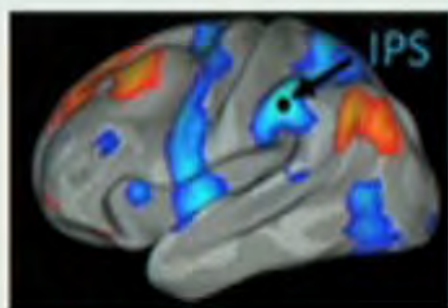
The evolution of distributed association networks in the human brain, Randy L. Buckner & Fenna M. Krienen, Trends in Cognitive Sciences, Vol. 17, Issue 12, 648-665, [13 November 2013](#)



Default Mode Network



Dorsal Attention Network



Fox et al (2005) PNAS

“What Eve Marder has shown, quite convincingly, is that **you can have the same structural circuit**—the same circuit of neurons connected by synaptic connections—and depending on what kind of neurotransmitters, what kind of neuromodulators are active at each given time in the circuit, **the circuit can do different things.**”

The message here is that **having the structural layout—the wiring diagram of the circuit—alone, may not be the whole story.**”

- Olaf Sporns

*“When I was a graduate student back in the 1980s, I remember **people at the time selling the Human Genome Project, rather aggressively**, as that is the one thing that, if we knew, we would know everything about human biology. It has not turned out that way. And for good reason; because there is much more to us than our genome is.”*

***Same thing for the connectome.** I think we will now have connectome data. Over the next few years, there will be more and more of these studies; more and more data sets will arrive. We will ultimately have a very good understanding of what the connectome looks like. It will be fundamental. But it will not give us all the answers. I think it's more like it will allow us to ask new questions that perhaps we couldn't ask before.”*

- Olaf Sporns

Cartographier notre connectome

Modéliser le cerveau : The Blue Brain Project

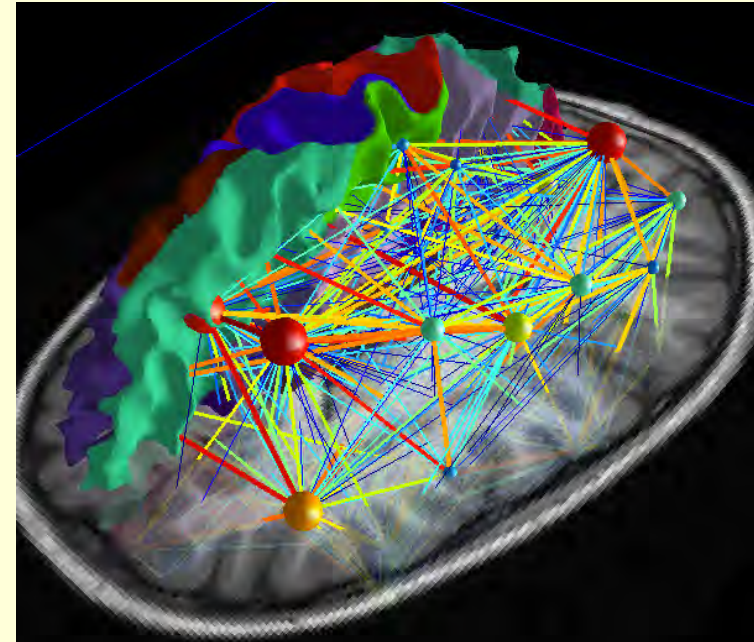
L'organisation en colonnes dans le cortex : plus complexe qu'on croyait

Connectome : différentes approches à différentes échelles

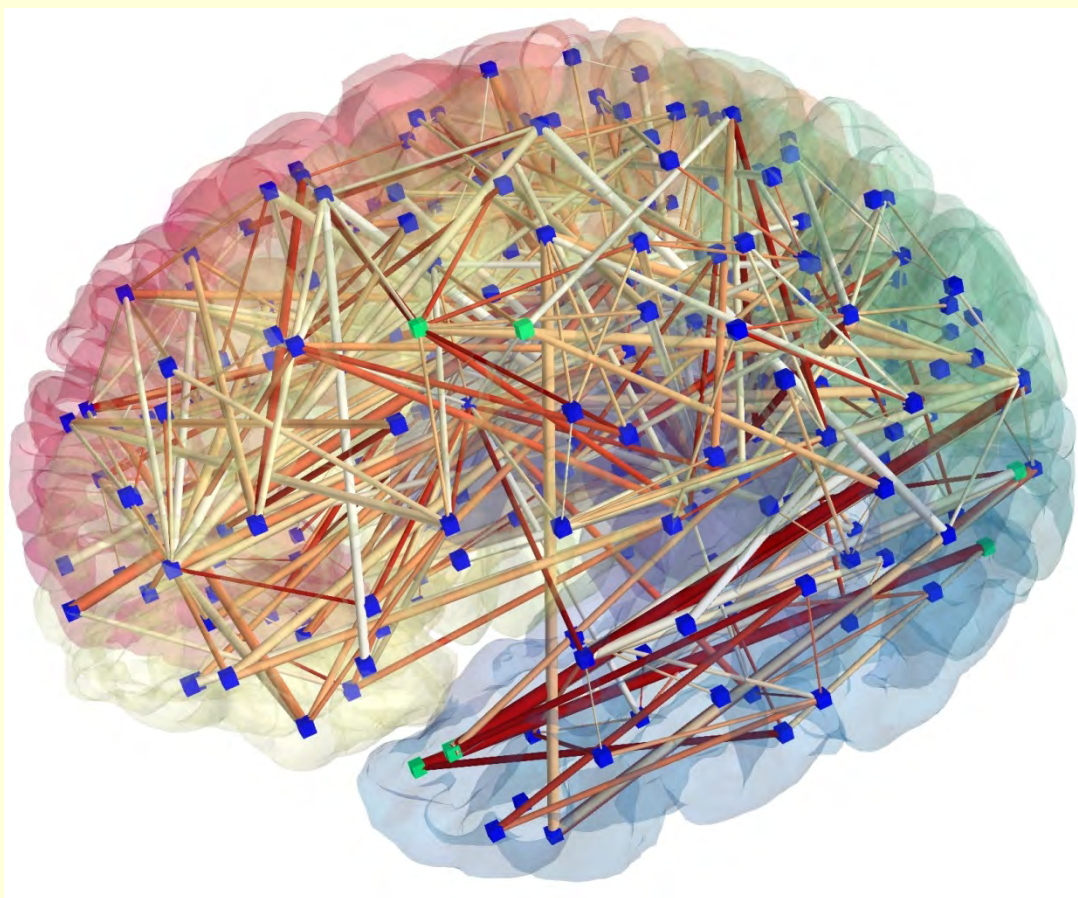
IRM de diffusion

Cartographier les réseaux fonctionnels

L'organisation générale de nos réseaux cérébraux

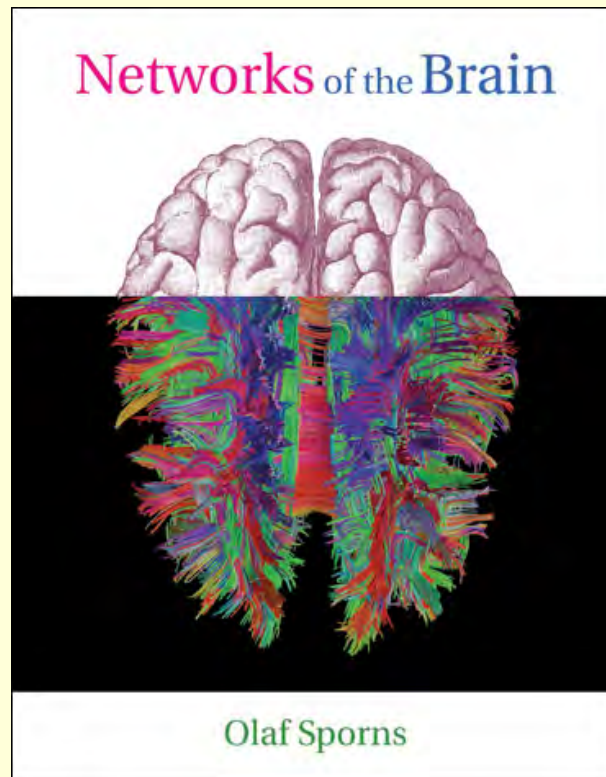


Comment comprendre l'organisation particulière de ces « **réseaux densément interconnectés** » qui entretiennent néanmoins « **des liens sur de longues distances** » ?



Approche qui s'est beaucoup développée depuis une dizaine d'années :

théorie des réseaux



Publié en 2010

Modular and hierarchically modular organization of brain networks

David Meunier, Renaud Lambiotte and Edward T. Bullmore *Front. Neurosci.*, 08 December **2010**

Workshop : **Dynamiques invariantes d'échelle et réseaux en neurosciences**

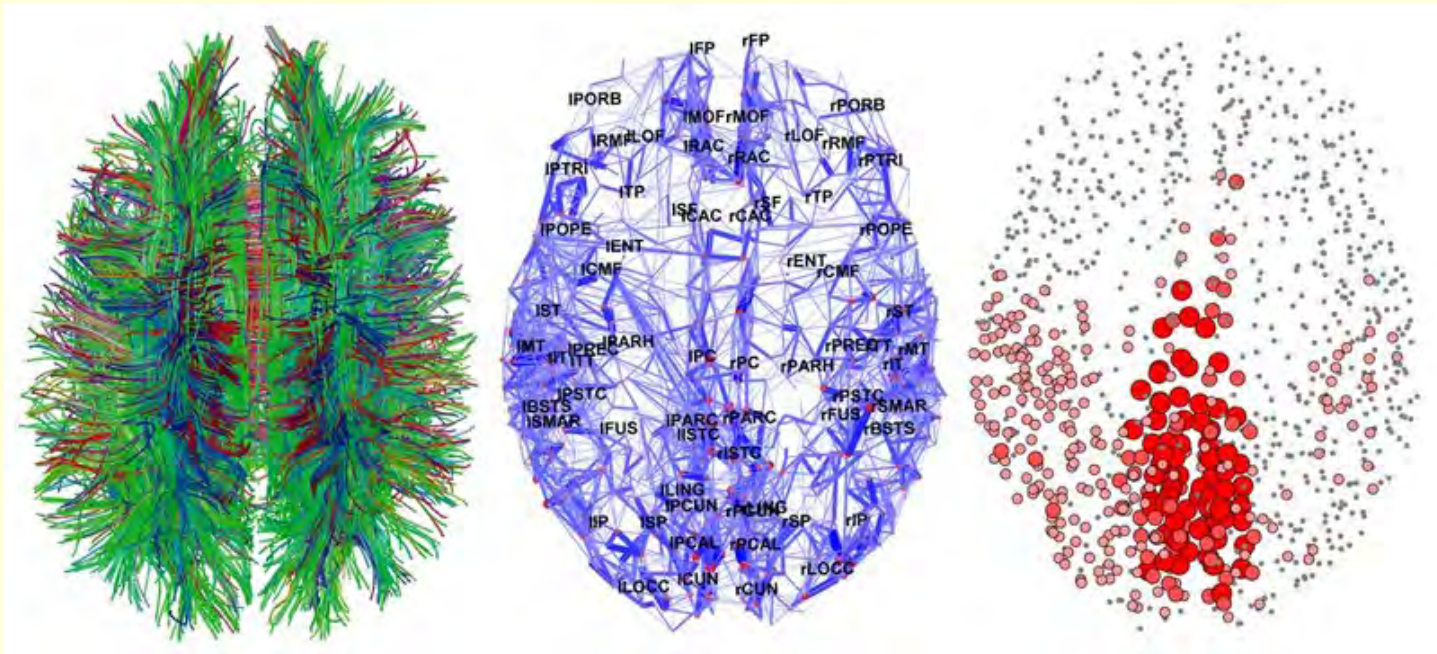
on April 8, **2013**

Where: Centre de recherches mathématiques Université de Montréal

Il s'agit de comprendre l'**organisation générale d'un système complexe en réseau**, c'est-à-dire d'un système de points reliés par des connections,

en utilisant des **outils mathématique**, issus principalement de la théorie des graphes,

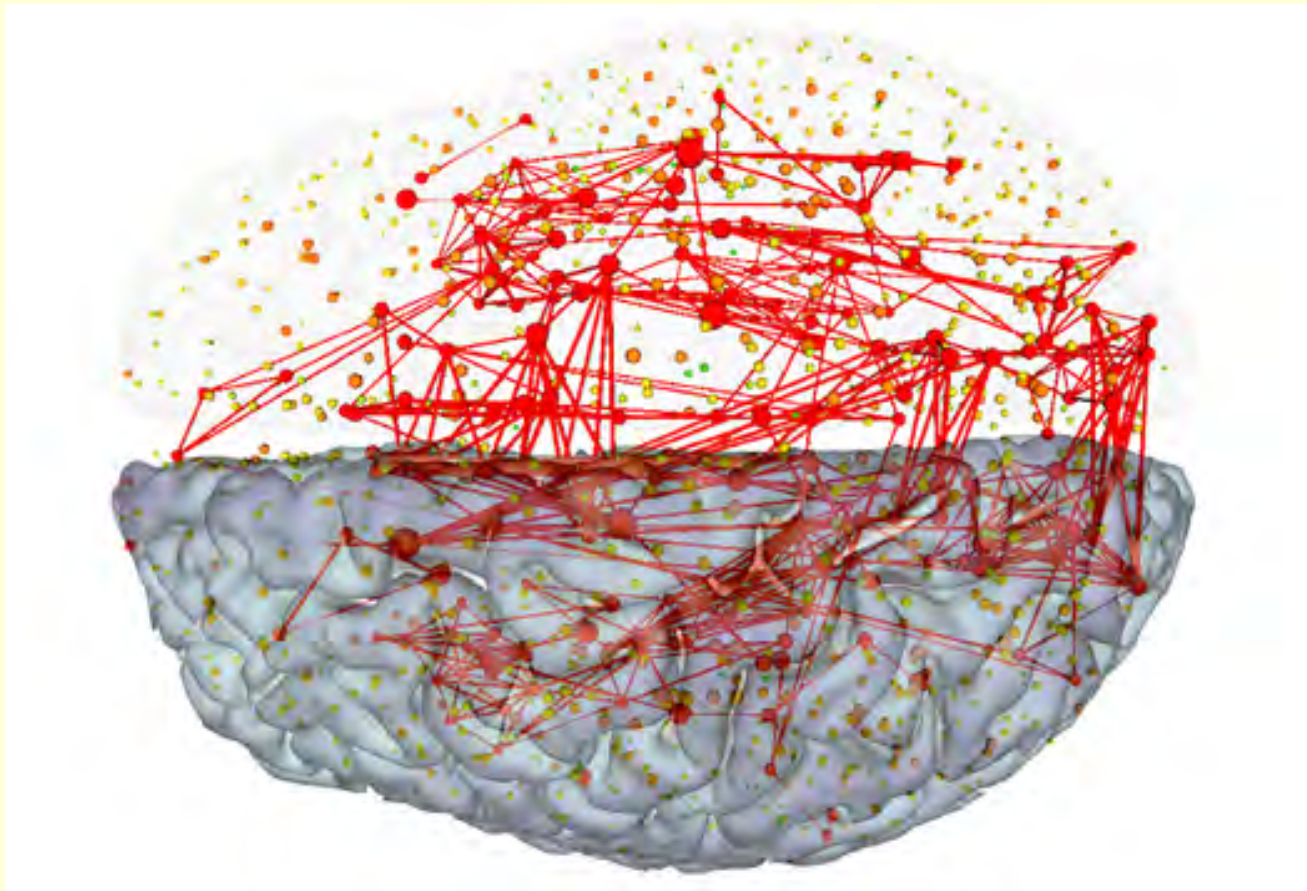
qui permettent de révéler l'**organisation modulaire** d'un tel système complexe.



The fiber architecture of the human brain as revealed by diffusion imaging (left), a reconstructed structural brain network (middle) and the location of the brain's core, its most highly and densely interconnected hub (right).

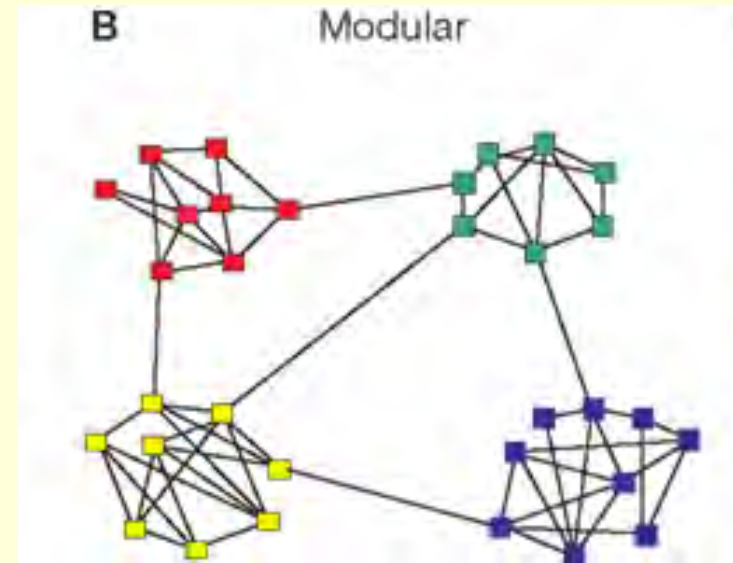
La « théorie des graphes » considère le « **réseau** » comme un ensemble d'arcs reliant des *nœuds* ou *pôles* (qui peuvent être des points massiques simples ou des sous-réseaux complexes) via des **liens** ou *canaux* (qui sont à leur tour des flux de force, d'énergie ou d'information).

<http://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9seau>



De tels outils mathématiques ont permis de mettre en évidence une organisation **modulaire** du cerveau d'un type particulier appelé "**small world**".

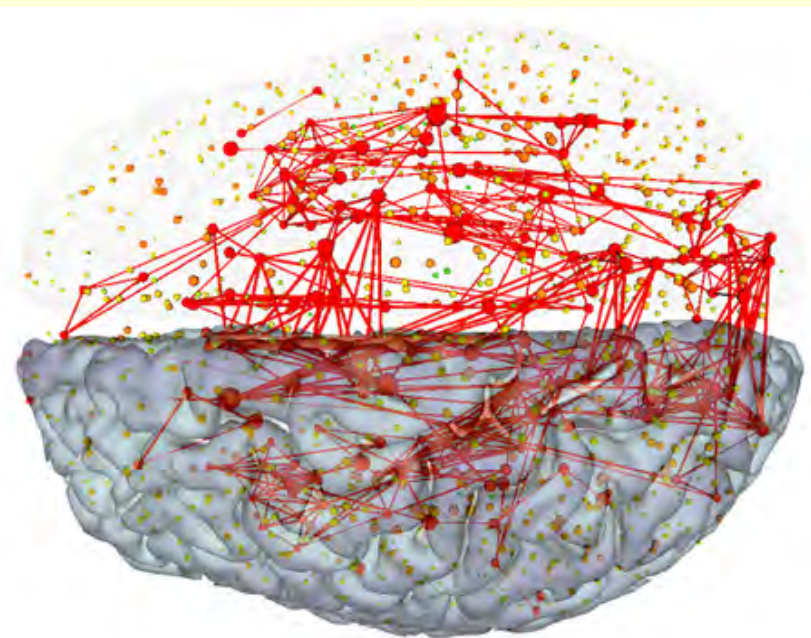
(mais pas "un module = une fonction", plutôt dans le sens d'unité de traitement)



Ces études ont montré que les nœuds de tels réseaux, qu'ils soient des neurones ou des individus, ont tendance à établir des connexions avec **deux types bien distincts de ses semblables** : avec ses nombreux voisins immédiats, mais aussi avec quelques autres neurones ou individus très éloignés ou très populaires.

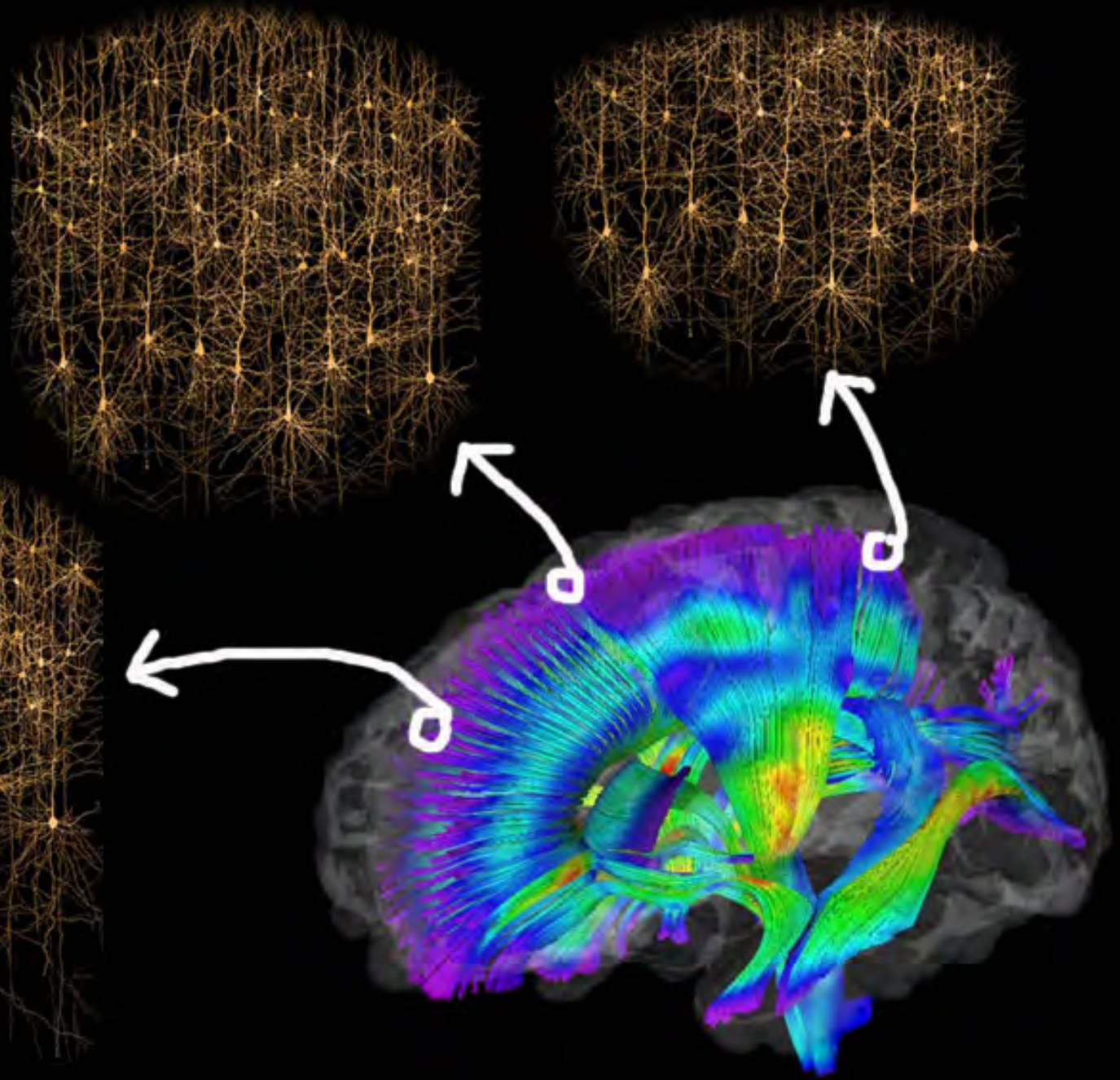
Un peu comme un collectionneur de timbres va visiter les sites web spécialisés très peu fréquentés de ses amis, mais également à l'occasion quelques moteurs de recherches généraux à grand trafic.

Ou encore comme pour le réseau de nos autoroutes qui relie les grandes villes, ces voies sont **coûteuses** mais permettent de **franchir plus rapidement** de grandes distances qu'en empruntant le réseau de petites rues (ou de voies nerveuses) locales...

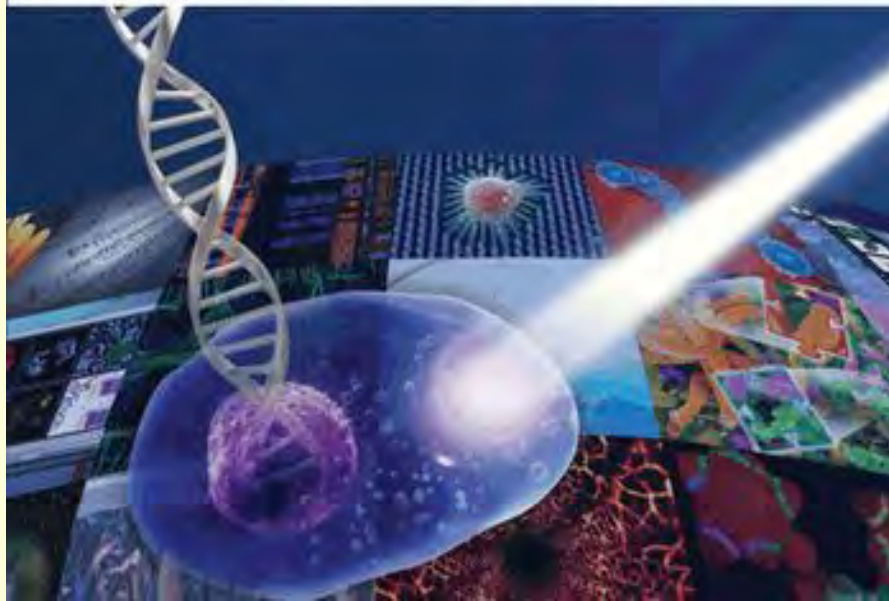


« Grandes
autoroutes...

...et petites
rues locales.



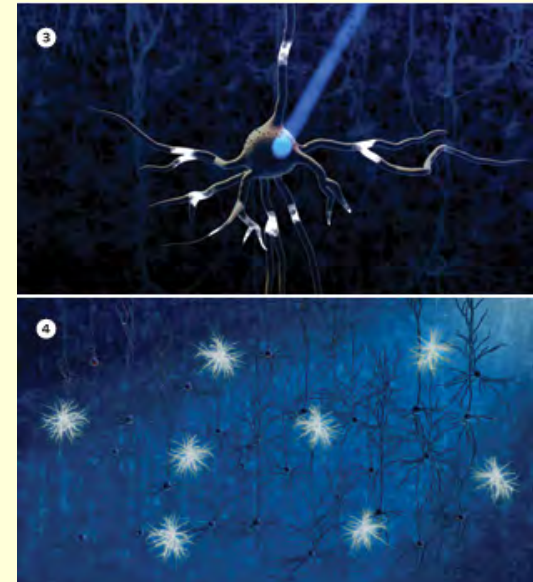
- **L'optogénétique**



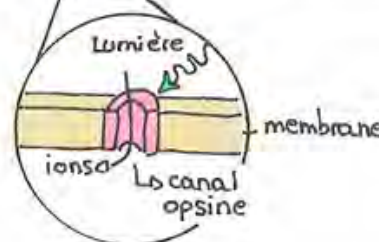
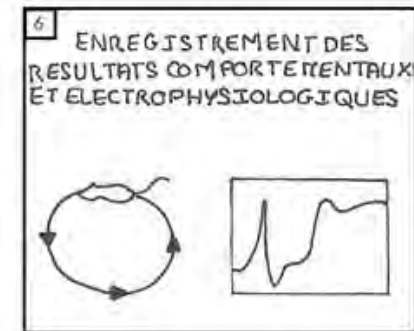
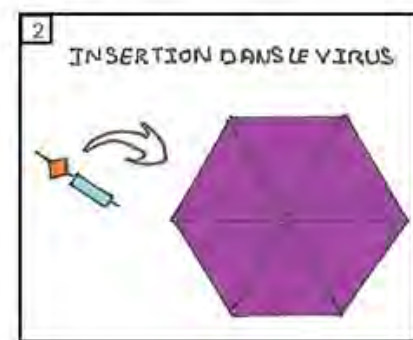
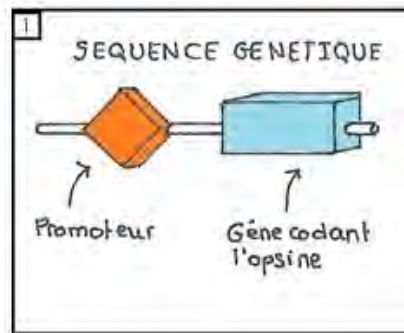
Un mélange de génétique, de virologie et d'optique permettant d'activer ou d'inactiver instantanément des groupes spécifiques de neurones dans le cerveau d'animaux vivants.

"This is God's gift to neurophysiologists"

En **2006**, une trentaine de laboratoires commencent à utiliser une technique nouvelle, l'**optogénétique**, mises au point par Karl Deisseroth et Ed Boyden l'année précédente.



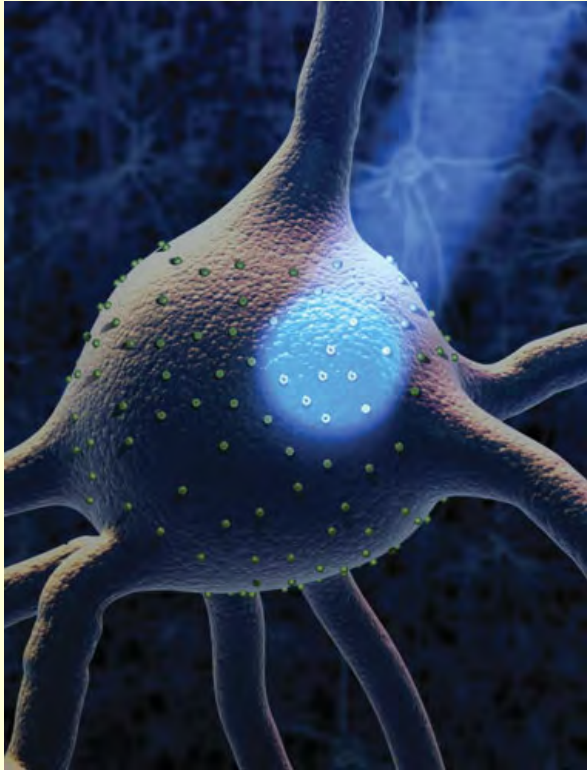
On peut utiliser des **promoteurs spécifiques** à un type cellulaire donné. Par exemple pour stimuler des neurones excitateurs du noyau subthalamique d'animaux modèles de la maladie de Parkinson, c'est le promoteur CamKIIa.



Et comme on peut faire s'exprimer dans une même population de neurones des **canaux à rhodopsine** excitateurs et inhibiteurs,

on peut, avec **différentes longueurs d'onde**, exciter ou inhiber sur demande cette population de neurones !





Comme le dit Gero Miesenböck, l'un des artisans principaux de l'optogénétique, « **pour briser un code, il faut pouvoir jouer avec**, n'importe quel « hacker » vous le dira. »

Et c'est exactement ce qu'apporte l'optogénétique :

la possibilité de « jouer avec » l'activité neuronale à une échelle temporelle (millisecondes) et spatiale (populations neuronales spécifiques) encore inégalée, et d'en observer l'effet sur le comportement.

A fait rentrer beaucoup de bouquins de biologie moléculaire et de virologie dans les labos d'électrophysiologie et occasionne encore bien des maux de tête techniques mais...

"Soon enough, this is going to be standard technology," says Philip Sabes.

The Birth of Optogenetics

An account of the path to realizing tools for controlling brain circuits with light.

By Edward S. Boyden | **July 1, 2011**

<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/30756/title/The-Birth-of-Optogenetics/>

Optogenetics As Good As Electrical Stimulation

Neuroscience News

December 12, 2013

Optogenetics had been used in small rodent models. Research reported in *Current Biology* has shown that **optogenetics works effectively in larger, more complex brains.**

http://neurosciencenews.com/optogenetics-electrical-stimulation-neuroscience-research-675/?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+neuroscience-rss-feeds-neuroscience-news+%28Neuroscience+News+Updates%29

Exemple final récent (2014) utilisant l'optogénétique :

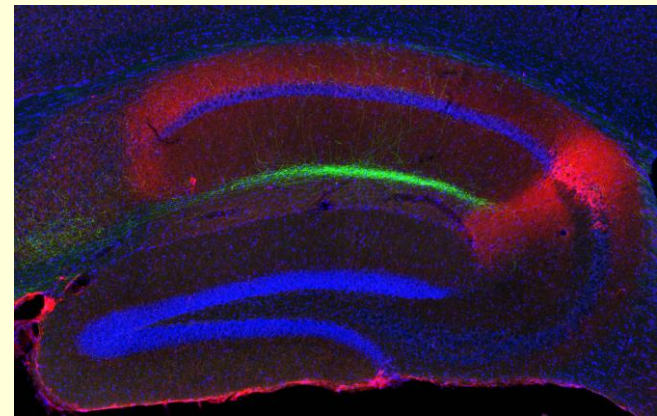
Le BLOGUE du CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX

Un circuit cérébral pour lier deux événements dans le temps

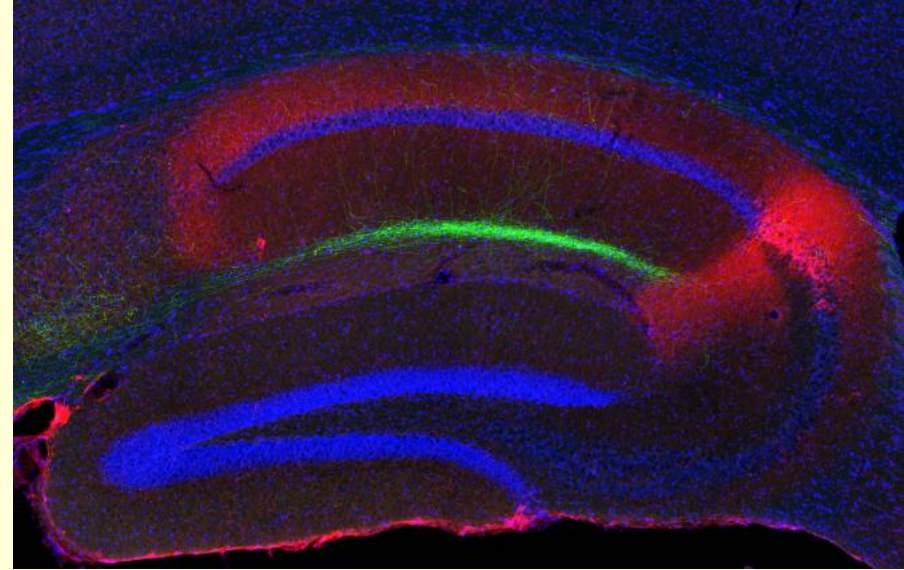
<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2014/01/27/un-circuit-cerebral-pour-lier-deux-evenements-dans-le-temps/>

Lorsqu'un éclair déchire le ciel durant un orage, on a tendance à « rentrer la tête dans les épaules » dans les secondes qui suivent parce qu'on appréhende le gros coup de tonnerre qui s'en vient. **Ce type d'association temporelle entre un stimulus et un danger potentiel** est quelque chose que notre cerveau retient facilement car cela a toujours eu une importance évidente pour la survie de l'organisme.

L'étude coordonnée par Susumu Tonegawa qui vient d'être publiée dans la revue Science met en lumière **les bases neuronales de ce mécanisme qui étaient relativement peu connues.**



Mais pour les associations temporelles, on ne savait pas grand-chose, sinon que l'intervalle séparant les deux événements pouvait être aussi long que 20 secondes, ce qui avait été préalablement démontré pour une étude antérieure de Tonegawa.



Cette dernière mettait de plus en évidence un circuit neuronal nécessaire à l'établissement de ce phénomène. Appelé le **circuit monosynaptique**, il relie la couche 3 du cortex entorhinal à la région CA1 de l'hippocampe. Ce cortex entorhinal est en quelque sorte la porte d'entrée de l'hippocampe qui reçoit de l'information des régions sensorielles du cortex.

Ce que révèle la nouvelle étude, c'est **la présence d'un autre circuit, inconnu auparavant, qui peut inhiber le circuit monosynaptique**, et donc empêcher la formation d'une association temporelle entre deux stimuli. Ce circuit a pour origine des neurones de la couche 2 du cortex entorhinal (en vert sur l'image ci-haut) qui **excite des neurones inhibiteurs de la région CA1** de l'hippocampe (en bleu sur l'image ci-haut). Ces derniers vont alors pouvoir inhiber l'activité des neurones de CA1 contribuant au circuit monosynaptique qui favorise les associations temporelles.

La présence de ce « **frein** » **capable de limiter la fenêtre temporelle** **durant laquelle une association peut se créer** a sans doute lui aussi un rôle fonctionnel important. En effet, il ne serait pas très adaptatif de retenir comme des causes et des effets des phénomènes distants dans le temps qui n'ont rien à voir l'un avec l'autre.

Ce circuit inhibiteur contribue donc sans doute à établir une limite temporelle au-delà de laquelle il n'est plus utile de retenir un lien de causalité possible entre deux événements.

Les expériences ayant rendu possibles ces conclusions ont été faites en utilisant **l'optogénétique**, une technologie qui permet de modifier l'activité de populations entières de neurones ciblés génétiquement. Dans ce cas-ci, on a par exemple réussi à allonger le délai maximum de 20 secondes durant lequel deux stimuli peuvent être associés en **augmentant l'activité des neurones de la couche 3** du cortex entorhinal ou en **supprimant celle des neurones de la couche 2**. Et à l'inverse, stimuler ces neurones de la couche 2 ou inhiber ceux du circuit monosynaptique de la couche 3 diminuait la durée où une association est possible.

Cela a l'air simple et facile dit comme ça, mais **c'est le genre de démonstration dont ne rêvaient même pas les électrophysiologistes il y a dix ans à peine, avant l'avènement de l'optogénétique.**

Références :

Le cerveau à tous les niveaux

[Anatomie des niveaux d'organisation](#)

[Fonction des niveaux d'organisation](#)

Le Neurone

<http://www.corpshumain.ca/Neurone.php>

Computational Neuroscience

<https://www.coursera.org/course/compneuro>

Understanding the Brain: The Neurobiology of Everyday Life

<https://www.coursera.org/course/neurobio>

Exemple de revues spécialisées en neurosciences computationnelles

http://www.frontiersin.org/computational_neuroscience

<http://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/home>

Corrélat neuronal de la représentation spatiale

http://ethologie.unige.ch/etho2.05/par.date/2006_01_31.htm

NEURO.tv Episode 5 - Grid cells and navigation

<http://www.youtube.com/watch?v=IAdB-x7hS7E>

The Birth of Optogenetics

<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/30756/title/The-Birth-of-Optogenetics/>

Optogenetics As Good As Electrical Stimulation

http://neurosciencenews.com/optogenetics-electrical-stimulation-neuroscience-research-675/?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+neuroscience-rss-feeds-neuroscience-news+%28Neuroscience+News+Updates%29

The meaning of spikes from the neuron's point of view: predictive homeostasis generates the appearance of randomness

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010728/>

Ode to the Brain! by Symphony of Science (3:40 min.)

<http://www.youtube.com/watch?v=JB7jSFeVz1U&feature=kp>

"Du vrai, du beau, du bien", par Jean-Pierre Changeux (10 min.)

http://www.youtube.com/watch?v=LycLyc_zVJU

Sebastian Seung: I am my connectome (19 min.)

<http://www.youtube.com/watch?v=HA7GwKXfJB0> (19 min.)

(bon avant-goût pour mercredi...)

La Grande Histoire Du Cerveau (1 à 4, 52 min. en tout)

<http://www.youtube.com/watch?v=Wl3lfqYrx2w>

Bluebrain

<http://bluebrainfilm.com/bb/>

Year one (17 min.)

Year three (23 min.)

Le cerveau à tous les niveaux

Récepteur à l'Ach :

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_06/d_06_m/d_06_m_mou/d_06_m_mou.html#2

Récepteur au GABA :

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_04/d_04_m/d_04_m_peu/d_04_m_peu.html#2

La douleur chronique dans ses derniers retranchements

<http://www.lapresse.ca/le-soleil/actualites/dossiers/percees-scientifiques-2013/201312/30/01-4724786-la-douleur-chronique-dans-ses-derniers-retranchements.php>

Another Form of Neuroplasticity by Switching Glutamate NMDA Subunits

<http://jonlieffmd.com/blog/another-form-of-neuroplasticity-by-switching-glutamate-nmda-subunits>

Brain Changes for Sculpted, Efficient Memory

<http://knowingneurons.com/2013/01/28/brain-changes-for-sculpted-efficient-memory/>