

WinXNBC9_11_S

Jean-François Vibert

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, site Saint-Antoine, département de Physiologie

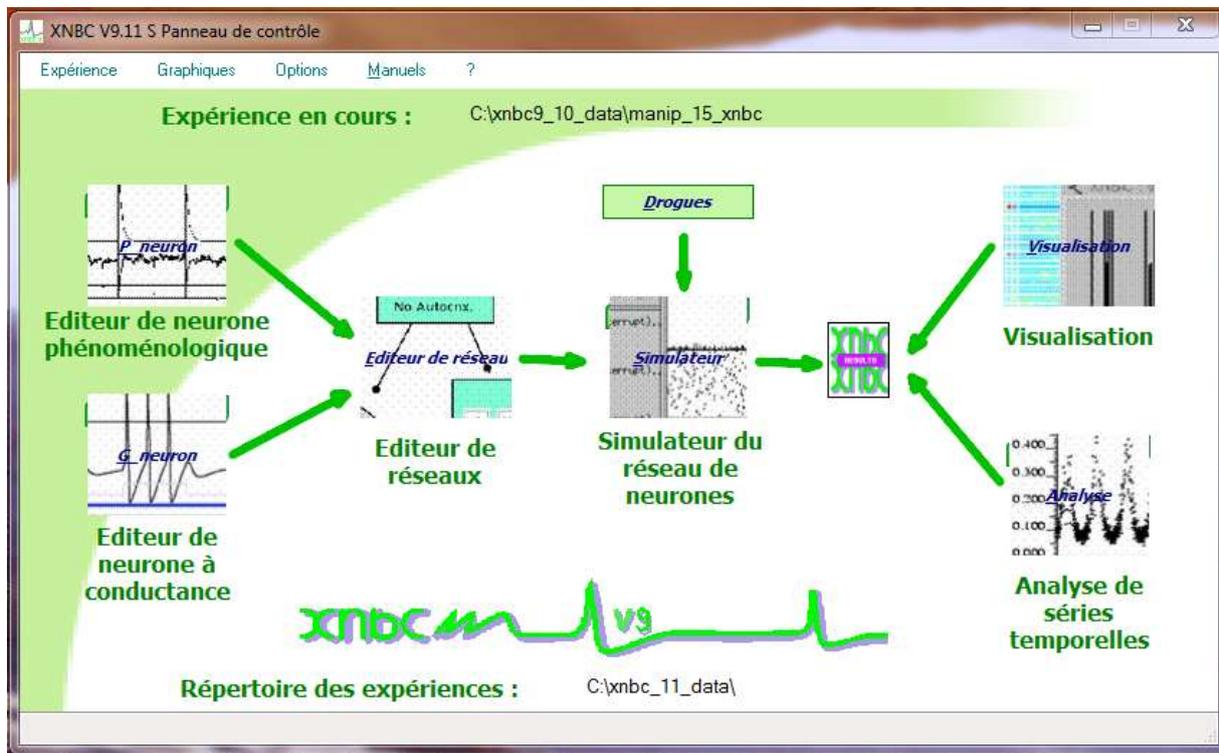
INSERM IPLESP UMR S 1136

Université Sorbonne Université (Paris 6)

Paris, France

Ce manuel explique le fonctionnement de XNBC qui est utilisé pour les « Manipulations » indiquées dans les chapitres 2 et 4 du livre de neurophysiologie. Il s'agit d'expériences simulées, qui sont proposées pour permettre une compréhension dynamique des phénomènes expliqués. Ces manipulations seront réalisées en utilisant des simulateurs informatiques téléchargeables sur le site de l'éditeur comme expliqué dans le livre. Il s'agit d'outils complets de neurobiologie numérique, libres, développés pour la recherche et utilisés ici pour des exercices pédagogique, car qui peut le plus peut le moins. Des versions Windows et Linux sont disponibles. Pour Mac OSX la version Windows doit être utilisée via un émulateur Windows standard sur cet OS.

WinXNBC9_11 est un outil de neurobiologie numérique issu de XNBC9 V10, la version originale sous Linux. Cette version a été légèrement simplifiée (S) pour des raisons pédagogique, mais propose les mêmes outils que XNBC9 original, exceptés un second éditeur de réseau assez complexe et un outil d'analyses fréquentielles.



Utilisation du simulateur de réseaux de neurones.

Le simulateur WinXNBC9_11_S que vous avez téléchargé est une version simplifiée du simulateur de neurones et de réseaux de neurones XNBC V9 utilisé en neurobiologie numérique.

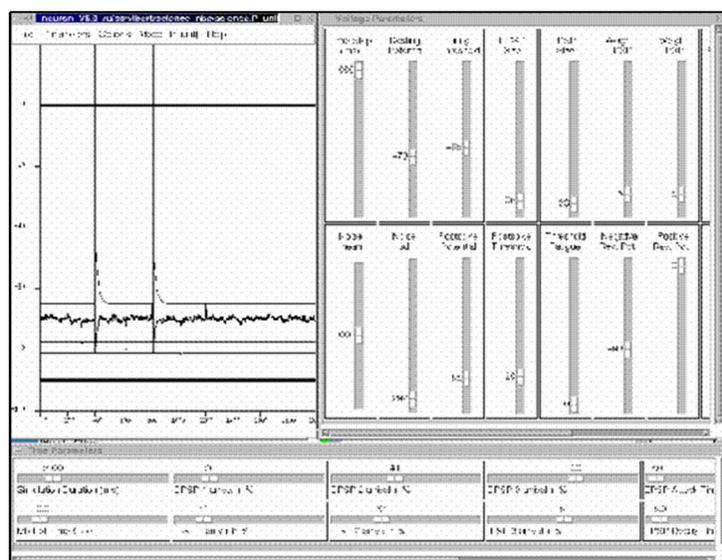
Il se compose d'un panneau de contrôle permettant de définir globalement la simulation en cours, et de lancer les différents outils de neurobiologie numérique (ces outils sont exactement les mêmes que ceux de XNBC V9, et c'est pourquoi ils sont en anglais. Seul le panneau de contrôle a été simplifié et mis en français pour ne donner accès qu'aux outils nécessaires dans ce cadre pédagogique). Pour réaliser une simulation, il faut d'abord définir un ou plusieurs types de neurones grâce à un des deux éditeurs de neurone (P_neuron ou G_neuron, habituellement on stocke les neurones dans le répertoire « neurones » car les mêmes peuvent servir à plusieurs simulations), puis il faut les assembler en réseaux avec l'éditeur de réseau (link_edit) et enfin lancer la simulation avec le simulateur (nbc_x). Au cours de la simulation, on effectuera des actions comme stimuler un ou plusieurs neurones, ajouter du bruit, injecter une drogue, etc. Au cours de cette simulation, on visualise succinctement ce qui se passe globalement dans le réseau. Après la simulation, on utilise le visualiseur (visu) pour voir en détail ce qu'il s'est passé au cours de cette simulation. On pourra également utiliser l'outil d'analyse temporelle (xtms) pour voir graphiquement l'évolution temporelle des fréquences de décharge de neurones.

Il faut définir un répertoire général où seront enregistrées toutes les expériences ou manipulations. Afin de faciliter la réalisation des différentes manipulations nous avons préparé des fichiers de paramètres exemples qui pré-définissent les caractéristiques des neurones, des réseaux et des paramètres de simulation. Ces fichiers sont enregistrés dans des répertoires portant le nom « manip_XX_xnbc » où XX est le numéro de la manipulation. Les fichiers de description des neurones, qui sont communs à plusieurs manipulations sont tous enregistrés dans un répertoire « neurones » au même niveau que les répertoires « manip_XX_xnbc ».

Généralités sur l'utilisation des différents outils.

D'une manière générale, pour réaliser une manipulation, il faut la charger à partir du panneau de contrôle à partir du menu « Expérience / Ouvrir », et choisir la manipulation désirée. Ceci chargera le réseau et permettra de lancer directement le simulateur. Néanmoins, il pourra être intéressant de pouvoir modifier le réseau, les poids synaptique ou les connexions entre neurones ou réseaux.

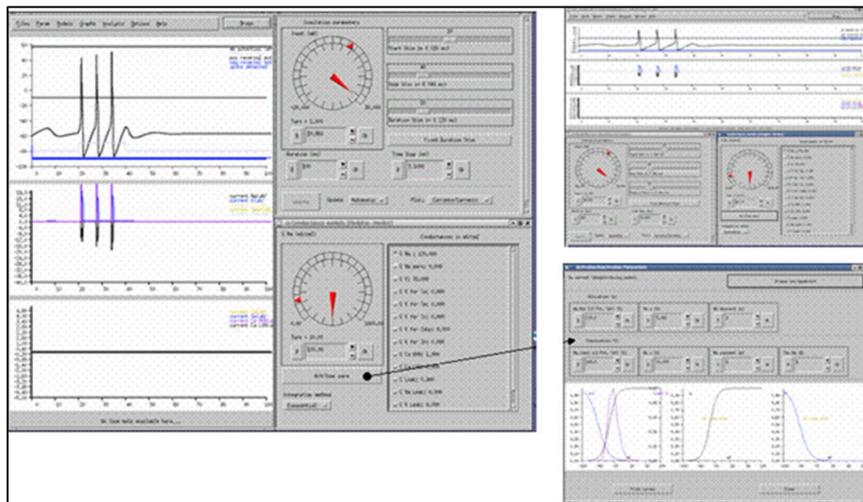
L'éditeur de neurone phénoménologique (P_neuron)



Cet outil permet de choisir les paramètres du neurone à l'aide de curseurs (sur la partie droite et sur le bas de l'écran) avec un contrôle visuel en temps réel dans une fenêtre graphique affichant le potentiel de membrane (sur la partie gauche de l'écran) pendant une durée de simulation réglable par un des curseurs du bas. De nombreux curseurs sont disponibles, mais ne peuvent parfois pas être vus simultanément sur l'écran. Les barres de défilement permettent de déplacer les échelles à droite et à gauche (et de haut en bas) pour atteindre des échelles non visibles.

Trois EPSP et trois IPSP peuvent être positionnés en utilisant les curseurs pour les déplacer dynamiquement. Les poids synaptiques des EPSP et des IPSP sont réglables séparément (mais est le même pour les trois de chaque sorte). Ils permettent de faire décharger le neurone et d'étudier ce qui arrive lorsque les variations de poids (seuil de décharge, EPSP, IPSP, potentiel de réversion, etc.) Les équations utilisées sont fournies dans le manuel disponible à partir du menu « Manuels », ainsi que les valeurs par défaut.

L'éditeur de neurone à conductance (G_neuron)



Cet outil permet de choisir les paramètres du neurone de simuler un seul neurone qui peut recevoir des connexions d'autres neurones à des moments choisis et avec un poids synaptique choisi. G est ici pour rappeler le symbole de la conductance électrique, puisque le modèle met en œuvre les courants transmembranaires en utilisant le formalisme de Hodgkin-Huxley. L'utilisateur agit sur le comportement du modèle en réglant interactivement de la conductance en cours (G).

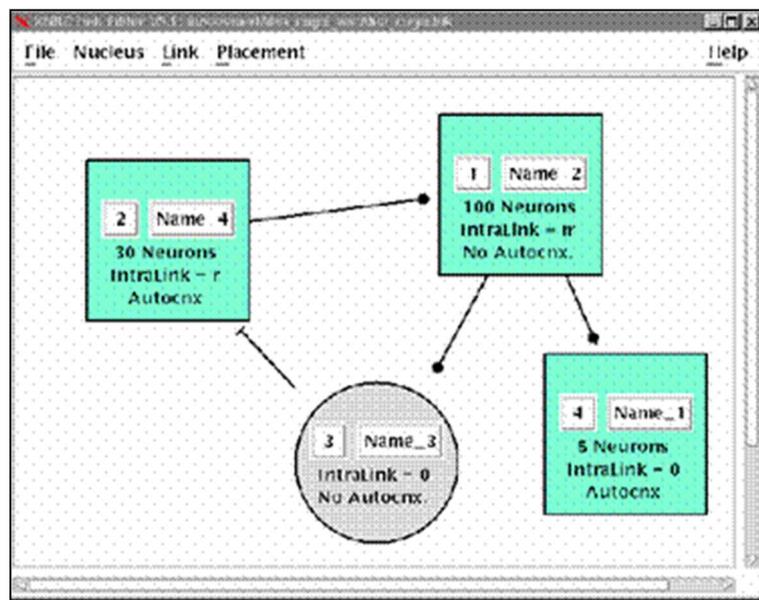
G_neuron permet de simuler un modèle de conductance (GAC) de neurones sur la base de Hodgkin-Huxley (HH). Le modèle dit CBM comprend 14 différents courants transmembranaires. Ce modèle prend explicitement en compte la Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺ concentrations d'ions. Les courants suivants sont mis en œuvre dans le MBC: I_{na}, I_{na} persistante, I_{ca}, I_{il}, I_{ik}, I_{im}, I_{ia}, I_{iahp}, I_c, I_{ih}, I_{inmda} et I_{leak}.. Les courants sont modélisés en utilisant un type HH simplifiée de la cinétique et le type Michaelis-Menten de la cinétique d'inactivation chimique variables activation / inactivation. L'éditeur de neurones est utilisé pour ajuster les paramètres, y compris tous les paramètres cinétiques d'ions. Le bruit peut être ajouté au potentiel de membrane. Une fois les paramètres sont réglés, ils peuvent être sauvegardés pour un usage ultérieur.

Trois méthodes d'intégration sont proposées: exponentielle, Euler et d'ordre 4 Runge-Kutta. Tous les paramètres peuvent être réglés individuellement. L'interface utilisateur de G_neuron est conviviale. Les paramètres sont

ajustés en déplaçant les potentiomètres à double cadran (ou en tapant la valeur), tandis que les évolutions temporelles du potentiel de membrane et de courant ionique (partie gauche de l'écran) montrent le changement en temps réel selon les valeurs des paramètres mis à jour. Un sous-menu graphique permet de dessiner n'importe quelle variable par rapport à toute autre variable. Les expériences de voltage et de courant imposé (voltage et current clamp) peuvent être simulées afin d'ajuster les valeurs de conductance.

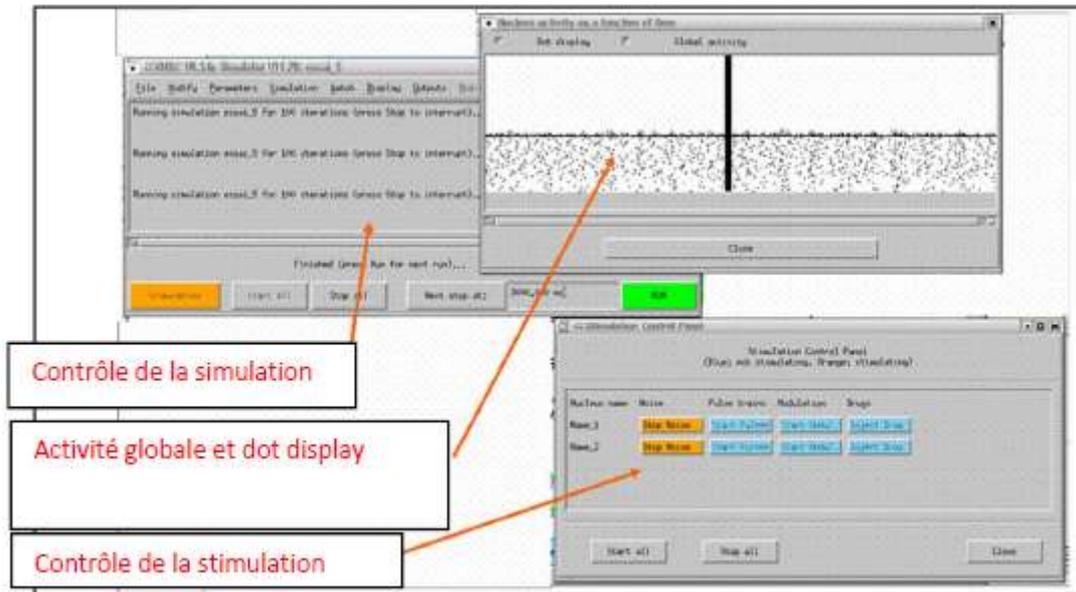
L'effet des drogues telles que TTX et TEA peuvent être simulés pour comparer le comportement du modèle avec et sans les canaux correspondants bloqués. Le potentiel post-synaptique est modélisé en utilisant les fonctions alpha avec temps de montée et constante de désintégration et de l'amplitude comme l'un des deux courants synaptiques (I_{syn_epsp} et I_{syn_ipsp}). Les synapses avec la libération de glutamate peuvent induire une neuromodulation NMDA avec une modification de la membrane de longue durée.

L'éditeur de réseaux (link_edit)



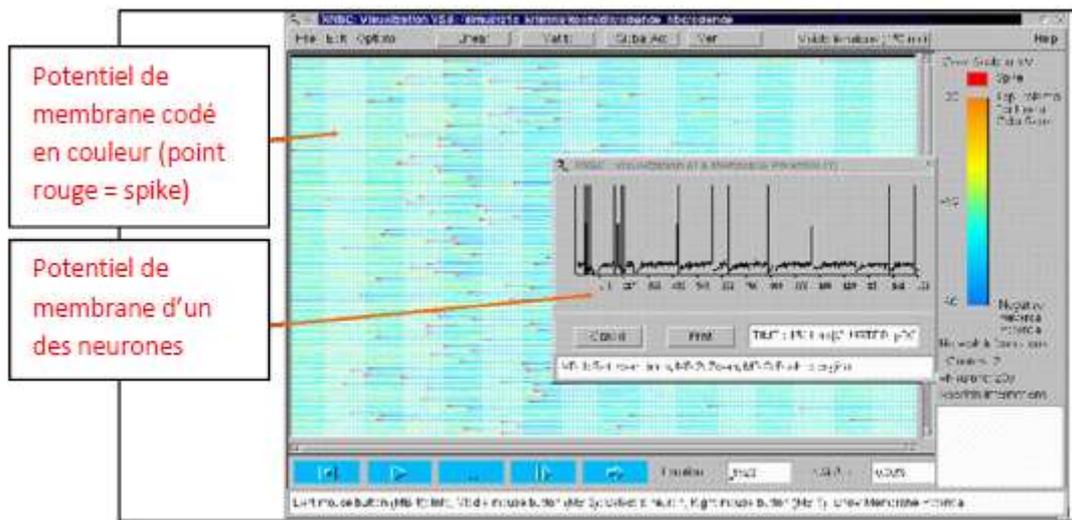
Cet outil permet de créer un réseau de neurones. Les réseaux ou « Nucleus » sont créés à partir du menu du même nom (« Nucleus/New »). Les neurones constituant le réseau doivent être définis à partir de leur fichier de description selon qu'ils sont phénoménologiques (créés avec P_neuron et d'extension .P_unit) ou à conductance (créés avec G_neuron et d'extension .G_unit). Leur nombre est défini dans le même panneau. Un neurone unique est représenté par un cercle, et un réseau par un carré. Dans les deux il y a un nom un numéro et le nombre de neurones pour les carrés, ainsi que la connectivité dans le réseau. Les connexions entre neurones sont réalisées avec le menu « Link / New » puis en cliquant sur le numéro du réseau de départ puis sur le numéro du réseau cible. La fenêtre qui s'ouvre permet de définir la connectivité (excitatrice ou inhibitrice). La connectivité intra réseau se définit en cliquant 2 fois sur le même réseau.

Le simulateur (nbc_x)



C'est le simulateur qu'il faudra lancer après avoir chargé une simulation. Normalement, le réseau est chargé, ainsi que les paramètres de stimulation. Avant de lancer la simulation avec le bouton vert « Run », il convient d'ouvrir la fenêtre permettant de contrôler les stimulations avec le bouton bleu « Stimulation » et de placer cette fenêtre et la fenêtre permettant de suivre le comportement du réseau de manière à ne rien masquer. On peut ensuite lancer la simulation en pressant le bouton vert « Run ». Par défaut cela lance 100 ms de simulation. On continue ensuite la simulation en pressant le bouton vert autant de fois que nécessaire, éventuellement en lançant des stimuli à partir de la fenêtre « Stimulation » en agissant sur les boutons bleus « start » ou oranges « stop », comme indiqué dans le descriptif des manipulations. Avant de terminer, il faut sauver le résultat de cette simulation à partir du menu « File/ Save files and exit simulation ». En cas d'oubli un rappel est fourni.

L'outil de visualisation (visu_nbc)



C'est l'outil qui permet de visualiser de plusieurs manières le résultat de la simulation. Il se manipule comme un magnétoscope. Il lit les fichiers sauvegardés à la fin de la simulation et les présente sous diverses formes. La visualisation dite « linéaire » (« linear ») est celle qui est lancée par défaut. Elle présente de haut en bas le potentiel de membrane des neurones sous forme colorée dont l'échelle est présente à droite. La ligne noire sépare les différents réseaux. En abscisse on a le temps écoulé. Il est possible d'augmenter la plage temporelle visualisée en actionnant le bouton en haut à droite. En cliquant avec le bouton droit de la souris sur une des trace colorées on obtient la visualisation du potentiel de membrane du neurone correspondant jusqu'au temps où on a cliqué. Les traits rouges représentent le moment de survenue des potentiels d'actions. Il est possible de zoomer en indiquant les limites basse et haute de la zone à agrandir avec le bouton gauche de la souris, et de zoomer en cliquant avec le bouton du milieu entre les 2 traits verticaux qui viennent d'être posés. Le bouton droit ramène à l'original. La visualisation dite « matricielle » (« matrix ») montre sur la diagonale les neurones avec leurs connexions (axones) vers les autres neurones représentées dans le sens des aiguilles d'une montre. La couleur des neurones correspond à la valeur de leur potentiel de membrane. Les potentiels d'action sont représentés par des petits traits rouges qui se déplacent sur les axones dans le sens des aiguilles d'une montre. La représentation de l'activité globale (« Global Act. ») montre le nombre de neurones actifs (émettant un potentiel d'action) à un moment donné, c'est en pratique la même représentation que celle qui est visualisée lors de la simulation.

L'outil d'analyse des séries temporelles (xtms)

