

Réglage de paramètres neuronaux par des techniques de “voltage-clamp” sur des ICs neuromimétiques

Laure BUHRY, Sylvain SAÏGHI

Laboratoire IMS

351, cours de la Libération, 33405 Talence

E-mail: laure.buhry@ims-bordeaux1.fr

Résumé

Nous présentons, ici, une méthode de réglage de circuits intégrés analogiques neuromimétiques conçus d’après un modèle biologiquement réaliste (formalisme d’Hodgkin et Huxley). La méthode employée est similaire à une technique classique d’électrophysiologie connue sous le nom de “voltage-clamp”. Celle-ci consiste à identifier les différentes conductances composant le modèle du neurone en attaquant la membrane du neurone avec des échelons de tension. Les variables des différentes équations, fonctions du temps et de la tension de membrane, sont ensuite interpolées grâce à des techniques d’optimisation appliquées à des mesures préalablement réalisées. Cette technique, une fois appliquée au circuit intégré neuromimétique, nous permet d’extraire les paramètres exacts du modèle de neurone biologique implanté. Ce modèle est alors simulé logiciellement, puis les résultats sont comparés aux mesures. Nous concluons enfin en citant des applications possibles de cette technique aux simulations analogiques utilisant des ASIC neuromimétiques, puis introduisons les améliorations prévues pour l’optimisation des paramètres.

1. Introduction

On distingue, au sein de l’ingénierie neuromimétique, deux principaux champs d’applications : le premier consiste à concevoir des systèmes artificiels inspirés des mécanismes biologiques. Ces recherches sont utilisées par exemple pour répondre à des exigences concernant la vision [7] et/ ou l’apprentissage artificiels [3] . . . Le second porte sur des questions plus neuroscientifiques telles que le CPG (Central Pattern Generator) [1] ou les processus constitutifs de la vision [2].

La simulation analogique à l’aide de systèmes analogiques est une alternative à la simulation logicielle pour effectuer les simulations en temps réel de systèmes complexes comme les neurones ou les réseaux de neurones, ce qui représente un avantage important (pour la réalisation de réseaux hybrides reliant la biologie et l’électronique notamment). Un ASIC neuromimétique est un circuit reproduisant l’activité électrique d’un neurone à partir d’un modèle théorique. Le moyen le plus utilisé pour vérifier la bonne implémentation du modèle est d’observer la ten-

sion de membrane simulée, en particulier de s’assurer que les oscillations caractéristiques du neurone sont bien reproduites. Or, cette vérification comportementale demeure très imprécise.

Hodgkin et Huxley, en 1952, ont proposé une analogie entre un neurone biologique et le circuit électrique présenté à la figure 1. Ils ont en effet constaté qu’on pou-

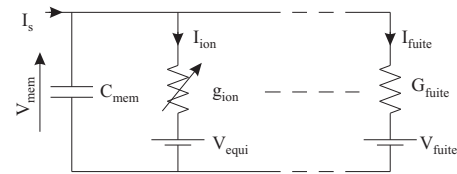


FIG. 1. Schéma électrique équivalent d’un neurone

vait assimiler la membrane du neurone à un condensateur et les canaux ioniques (canaux perméables à certains types d’ions) à une conductance associée à une force électromotrice appelée potentiel d’équilibre en biologie. Pour extraire des modèles de neurones à partir d’enregistrements électriques de l’activité de neurones biologiques, les neuroscientifiques utilisent, entre autres, la technique du “voltage-clamp” [4]. Cette méthode consiste à mesurer les différentes conductances associées à des canaux ioniques spécifiques (tandis que les autres canaux sont inhibés à l’aide de drogues) tout en enregistrant, in vitro, la tension de membrane du neurone grâce à une électrode intra-cellulaire. Il est ensuite possible d’extraire les différents courants ioniques qui dépendent de la surface du neurone, de sa capacité de membrane et des conductances mesurées. Dans les modèles complexes tels ceux inspirés du modèle d’Hodgkin et Huxley [5], il est nécessaire d’estimer 15 valeurs de paramètres pour un neurone à 3 conductances. Ce sont ces mêmes paramètres que nous recherchons en électronique.

En effet, en conception analogique les imprécisions dues à la fabrication viennent s’ajouter à l’influence du bruit généré par l’environnement électronique du circuit intégré, ce qui engendre une certaine incertitude quant au comportement des équations implantées dans le circuit. L’utilisation d’une méthode comme le voltage-clamp permet d’extraire les différents paramètres cités. De plus, le fait que les paramètres soient réglables permet d’ajuster de manière très précise leurs valeurs pour reproduire le

modèle désiré.

Nous avons conçu différentes plate-formes de simulations à partir d'ASIC neuromimétiques [6], [8]. Les circuits, conçus à partir d'un formalisme d'Hodgkin et Huxley (travail qui leur valut l'attribution du Prix Nobel de Médecine en 1963), simulent en temps réel le comportement électrique de "Spiking Neural Networks" (SNN). Nous présentons ici les ASIC neuromimétiques auxquels nous appliquons la technique de voltage-clamp en isolant les différents canaux ioniques, puis nous détaillons quelques résultats expérimentaux (au niveau des conductances et au niveau cellulaire) que nous comparons à ceux obtenus par des simulations logicielles équivalentes.

2. Modèle implémenté

2.1. Formalisme d'Hodgkin et Huxley

Le modèle d'Hodgkin et Huxley que nous avons choisi d'implémenter sur les circuits présente l'avantage de dépendre de paramètres ayant une réalité biophysique. L'activité électrique d'un neurone résulte d'une différence de potentiels due à la diffusion de certains types d'ions au travers de la membrane. Le formalisme d'Hodgkin et Huxley (figure 1) rend compte de ces phénomènes de diffusion (conductance). Il nous fournit l'équation suivante (1) :

$$C_{mem} \frac{dV_{mem}}{dt} = \sum_{ion} I_{ion} + I_S \quad (1)$$

où V_{mem} est le potentiel de membrane, C_{mem} la capacité de membrane et I_S une éventuelle stimulation ou courant synaptique.

I_{ion} , donné par l'équation (2), est un courant ionique correspondant à un certain type de canal ionique. g_{max} est la valeur de la conductance maximale, m et h sont respectivement les termes d'activation et d'inactivation caractérisant la perméabilité des canaux de la membrane au type d'ion considéré. V_{equi} est le potentiel d'équilibre (spécifique de l'ion considéré). Enfin, p et q sont des entiers.

$$I_{ion} = g_{max} m^p h^q (V_{mem} - V_{equi}) \quad (2)$$

On a, de plus, l'équation cinétique suivante (3) pour m :

$$\tau_m \frac{dm}{dt} = m_{\infty} - m \quad (3)$$

Lorsque le temps t tend vers l'infini, la variable m converge vers m_{∞} (4) qui est une sigmoïde dépendant de V_{mem} et s'exprimant en fonction d'une constante de temps, τ_m (4). Dans (4), V_{offset} représente le décalage de la sigmoïde. On dispose d'une équation similaire pour le terme d'inactivation h , à l'exception près que ($V_{mem} - V_{offset}$) est de signe opposé.

$$m_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(V_{mem} - V_{offset})}{V_{pente}}\right)} \quad (4)$$

2.2. Conception de la puce

La puce regroupe plusieurs neurones. La figure 2 donne la description de la partie analogique du circuit intégré neuromimétique (*Pamina*). Il regroupe les

générateurs de courants ioniques suivant le modèle de la partie 2.1. Afin de pouvoir modéliser un large type de modèles de neurones différents, nous avons choisi de représenter cinq types de canaux ioniques : la fuite, le sodium, le potassium, le calcium et le potassium dépendant calcium (dont nous pouvons choisir les conductances). Nous y avons ajouté huit synapses d'entrée et un générateur de courant de stimulation. La partie simulation analogique peut être configurée par l'intermédiaire de deux bus internes. Le premier –analogique– définit les valeurs des paramètres de l'équation (2). Ces paramètres sont ensuite stockés sur le DRAM analogique de la puce. Le second bus –numérique– spécifie quels seront les générateurs de courants ioniques activés lors de la simulation. La de tension de membrane (via la sortie " V_{mem} pour visualisation") ainsi que les différents courants ioniques redirigés vers la sortie peuvent être visualisés en temps réel.

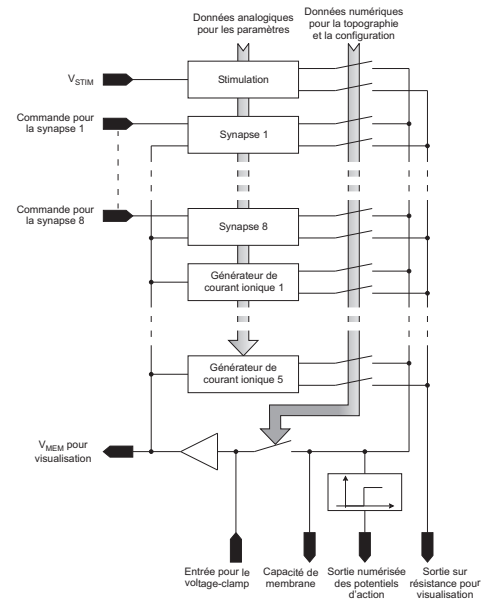


FIG. 2. L'ASIC *Pamina*

Pamina a été conçue sur mesure à l'aide d'une technologie BiCMOS Si/Ge à $0.35 \mu m$ implémentée par Austriamicrosystems (AMS), en utilisant la suite logicielle de CAO Cadence. Les modules chargés du calcul des courants ioniques ont été implémentés en mode courant, ce qui signifie que les variables des équations dérivées des modèles biophysiques sont physiquement représentées par des courants. *Pamina* comprend approximativement 19000 transistors MOS, 2000 transistors bipolaires et 1200 éléments passifs. La surface de la puce est de $4170 \times 3480 \mu m^2$. Les générateurs de courant pour les canaux ioniques et les synapses ont été conçus sur mesure, ainsi que les cellules de mémoire analogique. Les cellules digitales utilisent le standard AMS ; elles ont été implémentées en utilisant un outil de placement et routage. 71% des 22200 éléments sont placés et routés manuellement.

2.3. Système

Pour effectuer les expériences, un système reliant les ASIC de *Pamina* à un ordinateur a été conçu. Grâce à

une interface graphique, l'utilisateur définit le modèle de chaque neurone. Cette définition inclut le choix des canaux ioniques (parmi le canal de fuite, sodique, potassique, modulant) ainsi que les valeurs des paramètres pour chaque canal (comme décrit en (1) et (4)). Le circuit intégré simule en temps réel la tension de membrane de chaque neurone.

3. Technique du "voltage-clamp" et résultats

La technique du "voltage-clamp" nous permet d'identifier un à un tous les paramètres de chaque canal ionique. On ouvre la boucle de la tension de membrane en basculant de la sortie C_{mem} à l'entrée "Voltage-clamp" (cf figure 2). Nous observons ensuite la réponse des générateurs de courants à des sauts successifs de la valeur de la tension de membrane (attaques en échelons). La figure 3 montre les sauts de tensions appliqués à V_{mem} (figure 3A) et les réponses associées pour le canal potassique (figure 3B). On extrait ensuite les paramètres du potassium à partir de ces mesures (voir ci-dessous). Nous étudions, dans cet article, les neurones inhibiteurs, encore appelés "Fast-Spiking" neurones (neurones FS). Ce type de neurone est modélisé par 3 conductances (canaux de fuite, sodium et potassium).

3.1. Canal potassique

Le canal potassique (K) du neurone FS est facile à caractériser car il ne possède qu'un terme d'activation, n . L'équation (2) se traduit donc ainsi pour le potassium :

$$I_K = g_K n^4 (V_{mem} - E_K) \quad (5)$$

Les résultats du voltage-clamp sur *Pamina* pour K sont donnés figure 3. Quand $t > 30ms$, le courant atteint son régime permanent, soit $n = n_\infty$. Pour $V_{mem} > 300mV$, on observe une évolution linéaire (fig. 3B) du courant par rapport à l'évolution de la stimulation, on a donc $n_\infty = 1$, d'où :

$$I_K = g_K (V_{mem} - E_K) \quad (6)$$

En appliquant une régression linéaire aux courbes de la figure 3B pour $t > 30ms$ et $V_{mem} > 300mV$, on obtient $E_K = -493mV$ et $g_k = 107,2\mu S$. Puis, pour $t > 30ms$, on trace n_∞ en fonction de V_{mem} à partir de l'équation (5). On obtient alors :

$$n_\infty = \left(\frac{I_K}{g_K (V_{mem} - E_K)} \right)^{1/4} \quad (7)$$

La courbe qui en résulte est approchée par une sigmoïde avec $V_{offset_n} = -186,7mV$ et $V_{pente_n} = 56,4mV$ par la méthode de Levenberg-Marquardt. Pour la constante d'activation τ_m , on utilise une méthode classique d'approximation ($t = 3\tau_n$ à 81,5% de la valeur maximale). On obtient $\tau_n = 2,5ms$. Mais cette technique d'évaluation de τ_n reste très imprécise.

3.2. Canal sodique

À la différence du potassique, le canal sodique (Na) possède un terme d'activation, m , et un terme d'inactivation, h . D'où la nouvelle expression de (2) :

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V_{mem} - E_{Na}) \quad (8)$$

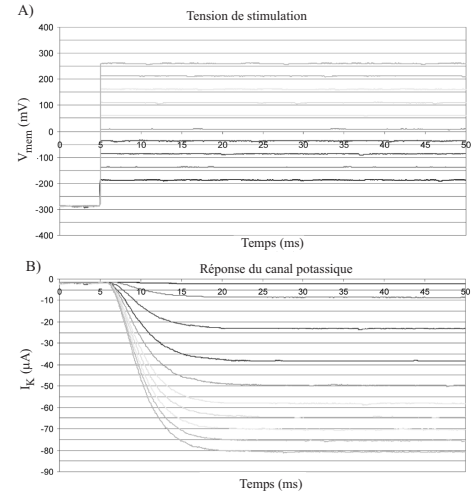


FIG. 3. Illustration de la méthode du voltage-clamp à l'ASIC appliquée au canal potassique. A) Sauts de V_{mem} . En ordonnée $V_{mem_ASIC} = 5 \times V_{mem_bio}$. B) Réponse du courant potassique aux sauts de tensions de V_{mem} du A). La valeur absolue du courant augmente avec V_{mem} . En ordonnée : $I_{K_ASIC} = 113,6 \times I_{K_bio}$. En abscisse : le temps de simulation est le temps biologique réel.

D'après des observations biologiques, $\tau_m \ll \tau_h$. Supposons donc que le circuit a une configuration proche d'un neurone biologique ; nous pouvons alors identifier séparément τ_m et τ_h . La figure 4A montre la réponse en courant du canal sodique aux mêmes stimulations que celles appliquées figure 3A. Comme h est égal à 1, on peut identifier à partir de ces courbes $E_{Na} = 193mV$, $g_{Na} = 83,7\mu S$, $V_{offset_m} = -211,8mV$, $V_{pente_m} = 29,3mV$ et $\tau_m = 0,037ms$. Afin d'iden-

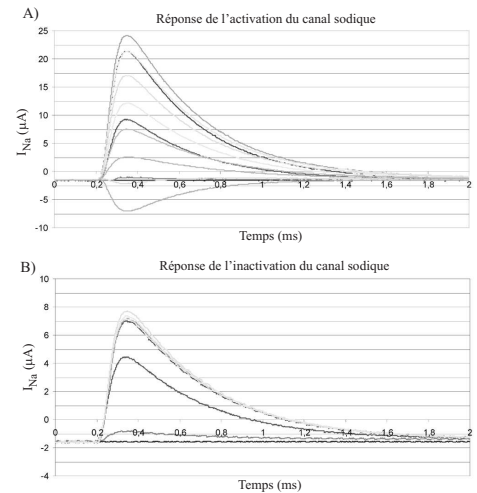


FIG. 4. Illustration de la méthode du voltage-clamp à l'ASIC appliquée au canal sodique. A) Sauts de V_{mem} . B) Réponse du courant sodique aux sauts de tensions de V_{mem} du A).

tifier h , on effectue une nouvelle série de mesures avec de nouvelles stimulations : à l'inverse des mesures précédentes, on stimule d'abord l'ASIC avec des tensions différentes, puis on ramène cette stimulation à une même

valeur pour toutes les stimulations de départ. La tension initiale est appliquée durant $10ms$; h et m atteignent un état d'équilibre (respectivement m_∞ et h_∞) qui dépend de la tension initiale. Lorsque la stimulation a pour valeur la tension finale, seule – dans un premier temps car $\tau_h \ll \tau_m$ – la partie non-inactivée répond, ie $(h - 1)$. On considère que le sommet des courbes est atteint lorsque toute la partie non inactivée a répondu, ie $m = 1$. Ensuite, l'inactivation rentre en jeu en raison de sa cinétique plus lente (figure 4B). On trouve les valeurs suivantes : $V_{offset_h} = -231,7mV$, $V_{pente_h} = 19,0mV$ et $\tau_h = 0,42ms$.

3.3. Canal de fuite

Il reste à estimer la valeur des paramètres correspondant au courant de fuite s'exprimant ainsi :

$$I_{leak} = g_{leak}(V_{mem} - E_{leak}) \quad (9)$$

I_{leak} dépendant linéairement de V_{mem} , on obtient $g_{leak} = -626nS$ et $E_{leak} = 538mV$ par une simple régression linéaire d'après une série de mesures.

4. Comparaison avec les simulations logicielles

Nous avons effectué des simulations de l'activité électrique du neurone FS décrit plus haut sur le logiciel *Neuron*¹ de simulation de neurones et de réseaux de neurones. Pour cela, nous avons converti les valeurs obtenues depuis le circuit électronique en valeurs biologiques équivalentes : $V_{mem_ASIC} = 5 \times V_{mem_bio}$, $I_{K_ASIC} = 113,6 \times I_{K_bio}$, $conductance_{ASIC} = 22,7 \times conductance_{bio}$, donc comme $C_{mem_ASIC} = 5nF$, on prend $C_{mem_bio} = 1nF/cm^2$ avec un neurone biologique de surface $22.10^{-5}cm^2$.

Pour la comparaison des simulations logicielles et matérielles, nous avons observé l'évolution de la tension de membrane d'un neurone en réponse à une stimulation constante pour différentes valeurs de stimulation. La figure 5 représente, en haut, l'évolution de la tension de membrane obtenue avec la simulation matérielle (en gris) et la simulation logicielle (en noir). La fréquence d'oscillation est de $44,3Hz$. En bas, on peut voir la fréquence d'oscillation du neurone en fonction de la valeur du courant de stimulation. Ces tracés sont caractéristiques d'un neurone FS. On observe que les comportements sont similaires dans le cas logiciel et dans le cas de l'électronique.

5. Discussion–Conclusion

On a pu constater qu'il était possible d'extraire des paramètres en appliquant la technique du voltage-clamp à un circuit intégré neuromimétique d'architecture adaptée. Comme le montre la comparaison logicielle/matérielle, les paramètres extraits de *Pamina* grâce à la technique du voltage-clamp sont les paramètres calculés effectivement par la puce (bien qu'il reste une marge d'incertitude quant à l'évaluation des constantes de temps). Cette technique permet de régler précisément les paramètres d'ASIC neuromimétiques paramétrables afin de les ajuster au modèle

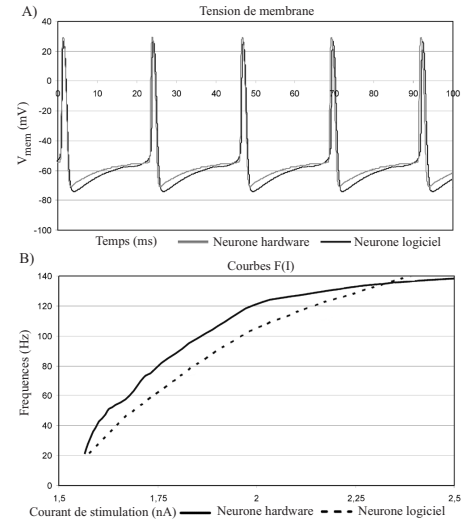


FIG. 5. Comparaison entre résultats logiciels et matériels. A) Tension de membrane V_{mem} . B) Courbe de fréquence d'oscillation en fonction de la valeur du courant de stimulation.

désiré. Pour améliorer encore l'extraction des paramètres, nous envisageons d'appliquer d'autres techniques d'optimisation aux mesures obtenues : la méthode du recuit simulé s'avère en effet particulièrement efficace pour estimer les constantes de temps des sigmoïdes. A terme, cette technique de voltage-clamp appliquée aux circuits neuromimétiques pourrait éviter aux neuroscientifiques de mettre en place des protocoles expérimentaux très lourds (expérience intra-cellulaire, usage de drogues pour inhiber des canaux ioniques spécifiques...) pour extraire des paramètres neuronaux.

Références

- [1] L. Calabrese. Half-Center Oscillators Underlying Rhythmic Movements. *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*, M. A. Arbib, MIT Press, Cambridge, pages 444–447, 1995.
- [2] T. Delbrück and S. C. Liu. A silicon early visual system as a model animal. *Vision Research*, 44 :17, pages 2083–2089, 2004.
- [3] C. Dioro, D. Hsu, and M. Figueroa. Adaptive CMOS : From Biological Inspiration to System-on-a-Chip. In *Proceedings of the IEEE*, pages 345–357, 90 :3 2002.
- [4] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, and B. Katz. Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid. *Arch. Sci. Physiology*, 3, pages 129–150, 1949.
- [5] C. Koch. *Biophysics of Computation*. University Press, 1999.
- [6] S. Saïghi, J. Tomas, Y. Bornat, and S. Renaud. A Conductance-Based Silicon Neuron with Dynamically Tunable Model Parameters. In *2nd Int. IEEE Conf. on Neural Engineering*, pages 285–288, 2005.
- [7] H. Witing Jr and K. Boahen. Silicon Neurons That Phase-Lock. *IEEE International Symposium on Circuits And Systems*, pages 4535–4538, 2006.
- [8] Q. Zou and al. Analog-digital simulations of full-conductance-based networks of spiking neurons. *Network : Computational in Neural Systems*, 17 :3, pages 211–233, 2006.

¹Logiciel développé par N.T. Carnevale et M.L. Hines