

ESTIMATION DES PARAMÈTRES DU MODÈLE D'HODGKIN-HUXLEY PAR DES MÉTAHEURISTIQUES : APPLICATION À DES CIRCUITS INTÉGRÉS ANALOGIQUES NEUROMIMÉTIQUES

L.Buhry*, S. Saïghi*, A. Giremus[†], E. Grivel[†], S. Renaud*

* Département COFI, [†] Département LAPS

Laboratoire IMS, UMR 5218 CNRS

Université Bordeaux 1 – ENSEIRB

351, Cours de la Libération 33405 TALENCE – FRANCE

Email : laure.buhry, sylvain.saighi, audrey.giremus, eric.grivel, sylvie.renaud@ims-bordeaux.fr

Résumé

La technique introduite par Hodgkin et Huxley en 1952, appelée technique de voltage-clamp, permet d'extraire les paramètres du modèle des canaux ioniques d'un neurone. Même si cette technique est très largement utilisée par les neurophysiologistes, elle présente de nombreux inconvénients. Nous proposons ici une méthode alternative à l'aide de métaheuristiques (recuit simulé, algorithmes génétiques et algorithme à évolution différentielle). Ces méthodes s'affranchissent des approximations de la méthode originelle et ont l'avantage d'estimer tous les paramètres d'un même canal ionique avec une seule et même fonction de coût. Pour comparer les différentes méthodes, nous les appliquons sur des mesures provenant d'un circuit intégré analogique neuromimétique. Ce dernier, de par son fonctionnement analogique, présente un comportement bruité, à l'instar d'un système biologique. Cela nous permet de valider l'efficacité de notre méthode sur des données expérimentales.

Mots-clefs

Modèle de neurones, Hodgkin-Huxley, optimisation, métaheuristiques, circuits intégrés (CI) neuromimétiques.

1 Introduction

La technique du voltage-clamp, introduite par Hodgkin et Huxley en 1952, demeure la technique la plus utilisée pour estimer les paramètres du modèle des canaux ioniques d'un neurone. Cependant, cette méthode présente des inconvénients liés aux différentes approximations qu'elle nécessite. Il est notamment difficile d'estimer avec précision les constantes de temps du modèle qui apparaissent dans des équations du troisième et du quatrième ordre, ainsi que les paramètres du canal sodique. Ce canal présente un terme dit d'activation et un terme d'inactivation fortement dépendants l'un de l'autre ; ce qui peut rendre impossible l'estimation indépendante de leurs paramètres respectifs. Une estimation simultanée serait plus adaptée. Du fait du comportement fortement non linéaire des équations, les méthodes "classiques" d'optimisation

telles que la descente de gradient sont souvent inefficaces. Nous proposons dans cette publication une méthode alternative d'optimisation à l'aide de métaheuristiques. En plus de s'affranchir des approximations de la technique du voltage-clamp, elles permettent d'estimer conjointement tous les paramètres d'un même canal ionique en recherchant le minimum d'une fonction coût classiquement définie comme l'erreur entre une grandeur observable (tension de membrane, courants ioniques) et sa valeur théorique calculée avec le jeu de paramètres.

Les métaheuristiques consistent à faire évoluer une population d'individus vers un jeu de paramètres qui minimise une fonction préalablement définie. Parmi les métaheuristiques, on distingue, entre autres, le recuit simulé (que l'on désigne par son acronyme anglais, SA pour Simulated Annealing), les algorithmes génétiques (GA) et les algorithmes à évolution différentielle (DE). Korngreen et al. ont déjà utilisé des algorithmes génétiques [1], [2], technique qui semble nécessiter une grande puissance calculatoire, et le recuit simulé [2], [3] pour construire des modèles logiciels multi-compartimentaux de 19 paramètres ou de type Hodgkin-Huxley (HH), à partir d'enregistrements biologiques de la tension de membrane ou des différents courants ioniques. Les méthodes sont testées avec différentes fonctions de coût qui s'expriment généralement en fonction de la tension de membrane ou de la fréquence d'émission des potentiels d'action du neurone. Néanmoins, le réglage des paramètres du SA et des GA est peu commenté dans la littérature sur le sujet.

Concernant l'estimation de paramètres du modèle HH à partir d'enregistrements biologiques, des travaux ont déjà été réalisés. J.L. Madden et al. utilisent la méthode "classique" de Levenberg-Marquardt à partir de la Toolbox Matlab [4] ou font appel à une minimisation du type descente de gradient [5]. Cependant, ces méthodes, qui ne font pas partie des métaheuristiques, peuvent fournir des estimations correspondant à des extrema locaux de la fonction de coût.

Contrairement aux travaux déjà effectués dans le domaine, les méthodes que nous utilisons permettent d'estimer simultanément tous les paramètres d'un canal ionique

sans effectuer les approximations habituelles du voltage-clamp. Nous proposons ici, en plus des GA et du SA, une méthode à évolution différentielle (DE) [6] pour extraire, canal par canal, les 15 paramètres du modèle HH calculés sur des données expérimentales. Cette méthode du DE est utilisée pour la première fois dans le contexte de l'estimation des paramètres de modèles neuronaux. Notre équipe ayant déjà réalisé un circuit analogique neuromimétique [7] fonctionnant en temps réel biologique suivant le formalisme HH, nous avons choisi d'utiliser les données fournies par celui-ci. Les courants ioniques et tensions de membrane sont facilement accessibles en sorties du circuit, et le mode de conception analogique présente l'avantage de fournir un comportement non déterministe (dû au bruit électronique et à la dispersion technologique). L'incertitude sur le calcul du modèle par le CI justifie l'estimation des paramètres exacts calculés par notre système (voir section 2). L'ensemble nous permet de valider l'efficacité de notre méthode sur des données similaires aux mesures expérimentales en voltage-clamp.

Nous présentons tout d'abord le modèle et le système utilisé pour la simulation analogique. Dans une deuxième partie, nous décrivons les trois techniques d'optimisation employées pour estimer les paramètres du modèle. Enfin, la troisième partie est consacrée à la comparaison des résultats obtenus avec les méthodes testées successivement sur le canal potassique et le canal sodique.

2 Modèle et système

Le modèle HH établit une analogie entre la biologie et l'électronique. Ainsi, la membrane est assimilée à un condensateur de capacité C_{mem} , les flux d'ions représentent les intensités et varient en fonction de la valeur des conductances. Les relations entre ces différentes quantités sont décrites par l'équation suivante (1) :

$$C_{mem} \frac{dV_{mem}}{dt} = I_K + I_{Na} + I_{fuite} \quad (1)$$

où V_{mem} désigne le potentiel de membrane, C_{mem} la capacité de membrane et $K, Na, fuite$ le potassium, le sodium et la fuite pour chaque grandeur considérée.

$I_{i, i=K, Na, fuite}$, donné par les équations (2), (3) et (4), est le courant ionique.

$$I_K = g_K n^4 (V_{mem} - E_K) \quad (2)$$

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

$$I_{fuite} = g_{fuite} (V_{mem} - E_{fuite}) \quad (4)$$

où $g_{i, i=K, Na, fuite}$ désigne la valeur de la conductance maximale du canal. $E_{i, i=K, Na, fuite}$ est le potentiel d'équilibre spécifique de l'ion considéré.

Par ailleurs, n est le terme d'activation du canal potassique alors que m et h sont respectivement les termes d'activation et d'inactivation caractérisant la perméabilité

du canal sodique. m, n et h satisfont à l'équation différentielle :

$$\tau_x \frac{dx}{dt} = x_\infty - x \quad \text{où } x = n, m, h. \quad (5)$$

Lorsque le temps t tend vers l'infini, la variable x converge vers x_∞ , sigmoïde définie comme suit : V_{offset} représente le décalage de la sigmoïde, τ_x une constante de temps. On dispose d'une équation similaire pour le terme d'inactivation h , à l'exception près que $(V_{mem_x} - V_{offset_x})$ est de signe opposé (+).

$$x_\infty = 1 + \frac{1}{\exp\left(\frac{\mp(V_{mem_x} - V_{offset_x})}{V_{pente_x}}\right)} \quad (6)$$

Etant donnés (1)–(6), il s'agit d'estimer les 15 paramètres contenus dans les vecteurs $X_{i, i=K, Na, fuite}$:

$$X_K = [g_K \tau_n E_K V_{offset_n} V_{pente_n}], \quad X_{fuite} = [g_{fuite} E_{fuite}],$$

$$X_{Na} = [g_{Na} \tau_m \tau_h E_{Na} V_{offset_m} V_{offset_h} V_{pente_m} V_{pente_h}].$$

Le circuit intégré *Pamina* conçu par notre équipe simule en temps réel l'activité électrique d'un neurone selon le formalisme d'Hodgkin–Huxley. Pour effectuer les simulations analogiques, nous avons développé un système reliant les CI de *Pamina* à un ordinateur [7]. Nous enregistrons individuellement la réponse de chaque canal ionique à des sauts successifs de la valeur de la tension de membrane (attaques en échelons). L'extraction des paramètres du circuit est effectuée sur un neurone de type "fast-spiking" (FS) avec canaux potassique, sodique et de fuite.

3 Méthodes d'optimisation utilisées

L'estimation des paramètres peut être réalisée en plusieurs étapes, canal par canal. Ainsi, l'équation affine (4) relative au courant de fuite ne fait pas intervenir de terme d'(in)activation ; g_{fuite} et E_{fuite} peuvent donc être estimés par régression linéaire. Celle des paramètres des canaux potassique et sodique requiert des méthodes plus complexes du fait du comportement fortement non linéaire des équations. Pour cette raison, nous proposons d'utiliser des métaheuristiques. Il s'agit de techniques d'optimisation inspirées par des systèmes naturels issus de la métallurgie (cas du SA), de la biologie de l'évolution (GA), ou encore de l'éthologie (algorithmes de colonies de fourmis ou optimisation par essais particuliers non abordés ici).

La figure 1 résume le fonctionnement du système d'estimation des paramètres. Nous enregistrons durant 50 ms (temps réel biologique, avec un pas d'échantillonnage $\Delta t = 0.01ms$) les courants, I_{elec} , indépendamment pour chaque canal ionique après stimulation par des échelons de tension de différentes valeurs. En parallèle, nous discrétisons (approximation des dérivées partielles) les équations du modèle HH avec les paramètres estimés pour obtenir $I_{logiciel}$. Nous en déduisons la nouvelle valeur de la fonction de coût et un nouveau jeu de paramètres.

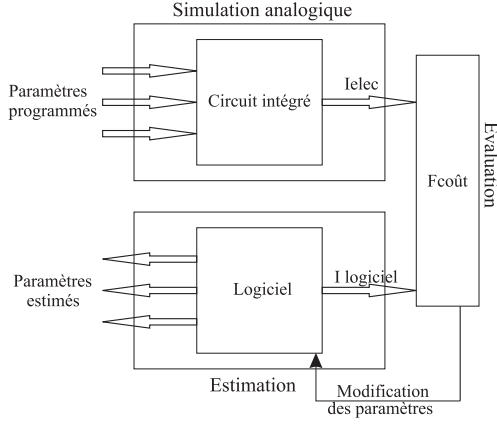


FIG. 1. Schéma du système d'estimation des paramètres.

La fonction que nous cherchons à minimiser est la même pour tous les canaux ioniques et s'exprime ainsi :

$$F_{\text{coût}} = \sum_t \sum_{\text{stim}} (10^6 \times (I_{\text{elec}}(t, \text{stim}) - I_{\text{logiciel}}(t, \text{stim})))^2 \quad (7)$$

où $i = K, Na$, t désigne le temps et stim correspond aux différentes valeurs du signal de stimulation imposé. On peut remarquer qu'un facteur 10^6 a été introduit pour pallier les limitations numériques. L'initialisation des paramètres à estimer est faite par tirage aléatoire uniforme.

Recuit simulé (SA) : le recuit simulé consiste à faire évoluer un individu par palier. Après évolution, on accepte cet individu systématiquement s'il minimise la fonction de coût. Si au contraire, la valeur de $F_{\text{coût}}$ augmente, pour éviter de s'orienter vers des minima locaux, on accepte l'individu avec une probabilité $\exp(-D[F]_t/T_t)$ où $T_t = \text{fact}^t \times T_{\text{init}}$ est la température à l'instant t , $\text{fact} < 1$ est le facteur de décroissance de la température, T_{init} la température initiale et $D[F]_t = F_{\text{coût}}(X_t) - F_{\text{coût}}(X_{t-1})$.

Algorithmes génétiques (GA) : à la différence du SA, les GA et les DE consistent en une évolution globale de la population. Les algorithmes génétiques font partie, comme les algorithmes à évolution différentielle, des algorithmes dits évolutionnaires. Ces derniers, s'inspirant de l'évolution des êtres vivants, visent à faire émerger des solutions plus adaptées à leur environnement, c'est-à-dire au problème d'optimisation.

Ainsi, les algorithmes génétiques sont dérivés de la génétique et de l'évolution naturelle. Il s'agit de rechercher le ou les extrema d'une fonction en faisant évoluer une population par croisements, mutations et sélection. Le meilleur candidat est conservé d'une itération à la suivante et reproduit en autorisant des mutations.

	SA	GA	DE
Paramètres	$N_{\text{iter-palier}} = 100$ $T_{\text{init}} = 10^3$ $T_{\text{fin}} = 10^{-9}$ $\text{fact} = 1 - 10^{-9}$	$N_{\text{iter}} = 300$ $N_{\text{ind}} = 300$ $N_{\text{renouv}} = 1/4$ $pm = 0,1$ $pc = 0,7$	$N_{\text{iter}} = 300$ $NP = 300$ $F = 0,5$ $CR = 0,9$

TAB. 1. Paramètres des algorithmes. SA : $N_{\text{iter-palier}}$ désigne le nombre d'itérations par palier de température, T_{init} et T_{fin} les températures initiale et finale, fact le facteur de décroissance de la température. GA : N_{iter} représente le nombre d'itérations, N_{ind} le nombre d'individus, N_{renouv} la quantité renouvelée, pm et pc les probabilités de mutation et croisement. DE : les notations sont celles utilisées par R. Storn dans [6].

Algorithmes à évolution différentielle (DE) : les algorithmes à évolution différentielle s'inspirent des GA, mais l'évolution de la population repose sur une approche géométrique. A chaque génération k , il s'agit de "translater" un individu X_k^{r1} par la différence pondérée entre deux autres X_k^{r2} et X_k^{r3} (équation 8) ou par la différence pondérée entre cet individu et celui qui fournit le minimum, X^{min} , puis par la différence pondérée entre deux individus choisis aléatoirement (équation 9). Des croisements entre la population d'origine et la population mutée sont, de plus, envisageables. Enfin, une sélection par tournoi est menée entre la population d'origine et la population résultante.

$$X_{j,k+1} = X_k^{r1} + F.(X_k^{r2} - X_k^{r3}) \quad (8)$$

$X_{j,k+1}$ désigne le vecteur j à la $k+1$ ^{ème} génération et F une constante.

$$X_{j,k+1} = X_k^{r1} + F.(X_k^{r1} - X_k^{\text{min}}) + F.(X_k^{r2} - X_k^{r3}) \quad (9)$$

4 Résultats–Discussion

La comparaison entre les algorithmes décrits ci-dessus et programmés sous le logiciel Matlab s'appuie sur l'évolution et la valeur finale de l'erreur relative : $F_{\text{coût}} / (\sum_t \sum_{\text{stim}} (10^6 \times I_{\text{elec}}(t, \text{stim}))^2)$. A des fins de validation de la méthode, on donne également les courbes de courants obtenues expérimentalement et logiciellement (implémentation sous Matlab).

4.1 Comparaison des méthodes d'estimation sur le canal potassique

Nous implémentons un algorithme à évolution différentielle (DE), nous le comparons au recuit simulé (SA) et à un algorithme génétique (GA) pour l'estimation des paramètres du potassium.

Les paramètres des algorithmes utilisés sont récapitulés dans le tableau TAB.1. Les valeurs estimées des paramètres du canal potassique apparaissent au tableau TAB. 2, la valeur finale, f_{opt} , de la fonction de coût et la durée des simulations sont reportées dans le tableau TAB.3.

	Circuit	SA	GA	DE
$g_K (S)$	$1,11.10^{-4}$	$1,69.10^{-5}$	$1,33.10^{-5}$	$1,66.10^{-5}$
$\tau_n (s)$	$2,1.10^{-3}$	$4,10.10^{-3}$	$3,64.10^{-3}$	$3,96.10^3$
$E_K (V)$	$-4,49.10^{-1}$	$-4,49.10^{-1}$	$-6,58.10^{-1}$	$-4,46.10^{-1}$
$V_{offset} (V)$	$-1,84.10^{-1}$	$-1,73.10^{-1}$	$-2,18.10^{-1}$	$-1,53.10^{-1}$
$V_{pente} (V)$	$3,82.10^{-2}$	$5,18.10^{-2}$	$9,04.10^{-2}$	$4,11.10^{-2}$

TAB. 2. Paramètres estimés du canal potassique.

	SA	GA	DE
Erreur finale	$6,72.10^{-4}$	$2,022.10^{-3}$	$1,42.10^{-4}$
Durée	6j et 6h	1h52min	57min

TAB. 3. Comparaison : erreur finale et durée de l'estimation.

Recuit simulé : les paramètres extraits à l'aide du SA ont été "réinjectés" dans les équations de HH pour simulation sur Matlab. La valeur finale de la fonction de coût est quatre fois plus élevée qu'avec la méthode du DE.

Algorithme génétique : dans la mesure où la valeur finale de la fonction de coût est une décade plus élevée que pour les deux autres méthodes proposées, on ne fournit pas les courbes de courants recueillis sur la puce et simulés logiciellement à partir des valeurs des paramètres extraites. Les courbes ne sont pas superposées pour toutes les valeurs de stimulation, ce qui indique que les paramètres estimés ne sont pas ceux calculés effectivement par la puce. Notre implémentation du GA n'est donc pas adaptée à ce problème.

Algorithmes à évolution différentielle : les résultats présentés sont obtenus avec l'implémentation originale du DE selon l'équation (8), d'après [6]. La réponse du canal potassique (électronique et logicielle) apparaît à la figure 2. L'évolution de l'erreur relative à chaque itération est représentée sur la figure 3 à l'échelle logarithmique en abscisse. On observe que les courbes tracées sont presque superposées pour chaque courant de stimulation. Le léger décalage qui subsiste durant les 15 premières millisecondes est dû aux défauts du CI [7].

On peut donc constater que le DE est la technique permettant de s'approcher au mieux des courbes de courants obtenues avec le circuit ; en témoignent les valeurs de la fonction de coût optimale pour chaque méthode d'optimisation testée. On a également remarqué que la convergence était plus rapide avec le DE qu'avec les deux autres méthodes. De plus, les performances de cet algorithme restent identiques avec un pas d'échantillonnage de $100 \mu s$, c'est-à-dire avec 10 fois moins de données que dans les mesures présentées ici.

4.2 Estimation des paramètres du canal sodique avec le DE

On observe à la figure 4 la réponse du canal sodique en simulation logicielle et électronique avec les paramètres

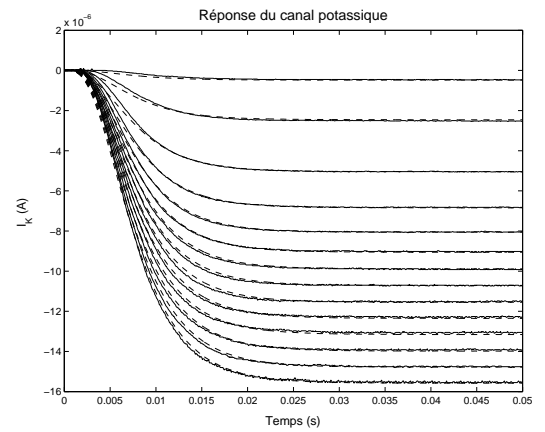


FIG. 2. Réponse du canal potassique – Méthode du DE. Ligne continue : réponse du circuit à différentes séries de stimulations. Ligne pointillée : réponse logicielle obtenue avec les paramètres extraits.

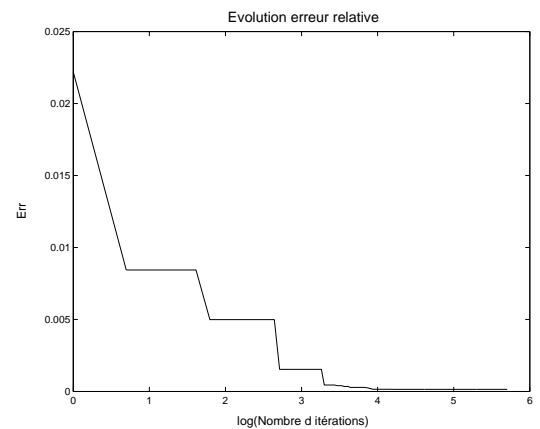


FIG. 3. Evolution de l'erreur relative – Méthode du DE. Evolution de la valeur de l'erreur relative entre les mesures du courant et l'estimation.

estimés par la méthode du DE. La simulation a été effectuée avec $N_{iter} = NP = 400$. Notons que le nombre de paramètres à estimer étant plus élevé pour le canal sodique que pour le potassique, il est nécessaire d'augmenter le nombre d'itérations pour observer une convergence. Cela a donc une répercussion sur le temps effectif de calcul : soit, ici, 6h50min.

5 Conclusion

Nous avons présenté une technique d'estimation des paramètres de modèles de neurones à conductances de type HH. Cette technique, alternative à la méthode du voltage-clamp, est appliquée ici à des neurones artificiels implantés sur CI, mais peut être utilisée sur des cellules vivantes mesurées en intra-cellulaire. Les résultats obtenus ici prouvent la validité de la méthode, ainsi que les bonnes performances de l'algorithme DE (rapidité de convergence et robustesse vis-à-vis du bruit et du pas d'échantillonnage). Le système développé va être maintenant utilisé pour l'extraction de

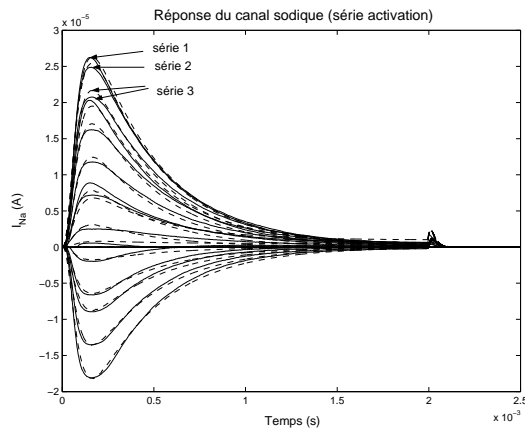


FIG. 4. Réponse du canal sodique – Méthode du DE. Ligne continue : réponse du circuit à différentes séries de stimulations. Ligne pointillée : réponse logicielle obtenue avec les paramètres estimés.

modèles de neurones plus complexes. Il sera à la base d'un dispositif de réglage automatique de CI neuromimétiques servant de coeur de calcul à un simulateur temps réel de réseaux de neurones corticaux .

Références

- [1] N. Keren, N. Peled, and A. Korngreen. Constraining compartmental models using multiple voltage-recordings and genetic algorithms. *J. Neurophysiol*, 94(4598) :3730–3742, 2005.
- [2] M. Gurkiewicz and A. Korngreen. A numerical approach to ion channel modelling using whole-cell voltage-clamp recordings and genetic algorithm. *PLoS Comput Biol*, 3(8) :169, Août 2007.
- [3] M.C.Vanier and J.M. Bower. A comparative survey of automated parameter-search methods for compartmental neural models. *Journal of Computational Neuroscience*, 7 :149–171(23), 10 Septembre 1999.
- [4] J. L. Madden, Z. B. Miled, R. C. Y. Chin, and J. Schild. On parameter estimation for neuron models. In *BIBE '00 : Proceedings of the 1st IEEE International Symposium on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, page 253. IEEE Computer Society, 2000.
- [5] S. Doi, Y. Onoda, and S. Kumagai. Parameter estimation of various hodgkin-huxley-type neuronal models using a gradient-descent learning method. In *SICE 2002 : Proceedings of the 41st SICE Annual Conference*, pages 1685–1688. IEEE Computer Society, Août 2002.
- [6] R. Storn and K. Price. Differential evolution – a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. *Jour of Global Optimization*, 11 :341–359, 1997.
- [7] S. Saïghi, L. Buhry, Y. Bornat, G. N'Kaoua, J. Tomas, and S. Renaud. Adjusting the neuron models in neuromimetic ics using the voltage-clamp technique. In *Proceedings of the ISCAS Conference*, pages 1564–1567. IEEE Computer Society, Mai 2008.