



HAL
open science

Rôles des synapses électriques dans la synchronisation neuronale : Une étude théorique

Benjamin Pfeuty

► **To cite this version:**

Benjamin Pfeuty. Rôles des synapses électriques dans la synchronisation neuronale : Une étude théorique. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2004. Français. NNT : . tel-00007936

HAL Id: tel-00007936

<https://theses.hal.science/tel-00007936>

Submitted on 6 Jan 2005

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PARIS VI**

Spécialité

NEUROSCIENCES

présentée par

Benjamin PFEUTY

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de L'UNIVERSITE DE PARIS VI

Sujet de la thèse

**Rôles des synapses électriques dans la
synchronisation neuronale :
Une étude théorique**

Soutenue le 21 Décembre 2004

devant le jury composé de :

Jean-Michel DENIAU	Examineur
Boris GUTKIN	Rapporteur
David HANSEL	Directeur de thèse
German MATO	Examineur
Pierre MEYRAND	Examineur
Richard MILES	Rapporteur

Remerciements

La thèse s'est déroulée en grande partie au Laboratoire de Neurophysique et Physiologie du Système Moteur. Je remercie les directeur et co-directeur du laboratoire Daniel Zytnicki et Claude Meunier de m'y avoir accueilli.

J'exprime ma reconnaissance la plus vive à mon directeur de thèse, David Hansel. Son enthousiasme, sa disponibilité et ses encouragements ont largement contribué au bon déroulement de la thèse.

Je remercie German Mato pour avoir encadré mon séjour au Centro Atomica de San Carlos de Bariloche financé par l'organisme ECOS-sud de coopération scientifique entre la France et l'Argentine. Je l'associe à David Golomb pour les remercier de leur collaboration fidèle sur certains aspects de ce travail.

Je remercie Idan Segev et Haim Sompolinsky pour m'avoir accueilli à plusieurs reprises au Centre Interdisciplinaire de l'Université Hébraïque de Jérusalem dont les séjours ont été à de nombreux égards fructueux.

Je suis très reconnaissant à Pierre Meyrand et Boris Gutkin d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, ainsi qu'à Jean-Michel Deniaud et à Richard Miles d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

J'exprime ma gratitude à ceux qui ont contribué par leurs remarques et leurs corrections à l'écriture du manuscrit.

Enfin, j'adresse un grand merci à l'ensemble du laboratoire pour l'ambiance paisible et conviviale qu'il règne en son sein.

Table des matières

1	Introduction	11
2	Les synapses électriques	15
2.1	Les jonctions communicantes	15
2.1.1	Canaux intercellulaires	15
2.1.2	Perméabilité et flexibilité	15
2.2	Le couplage électrique	17
2.2.1	Couplage électrique <i>versus</i> biochimique	17
2.2.2	Coefficient de couplage électrique	18
2.2.3	Estimation de la conductance	18
2.2.4	Propriétés de filtrage	19
2.2.5	Conclusion	20
2.3	Les synapses électriques dans le cerveau	20
2.3.1	Identification des synapses électriques	20
2.3.2	Ubiquité des synapses électriques	20
2.4	Coexistence avec des synapses chimiques	21
3	La synchronisation neuronale	25
3.1	Synchronisation neuronale: généralités	25
3.1.1	Mise en évidence de la synchronisation	25
3.1.2	Un éventail de phénomènes	25
3.1.3	Rôle de la synchronisation neuronale	26
3.2	Synapses électriques et synchronisation	26
3.2.1	Système stomato-gastrique des invertébrés	28
3.2.2	Olive inférieure	28
3.2.3	Locus coeruleus	28
3.2.4	Cortex	28
3.2.5	Hippocampe	31
3.2.6	Bulbe olfactif	31
3.3	Conclusion	32

4	Modèles	33
4.1	Modèles à conductances	33
4.2	Modèle intègre-et-décharge quadratique	37
4.2.1	Modèles intègre-et-décharge	37
4.2.2	Modèle quadratique	38
4.3	Modèles synaptiques	40
4.3.1	Synapses électriques	40
4.3.2	Synapses chimiques inhibitrices	41
5	Méthodes	43
5.1	Mesures de la synchronisation	43
5.1.1	Deux neurones	43
5.1.2	Grands réseaux	45
5.1.3	Différentes formes de synchronisation	45
5.2	Réduction à un modèle de phase	46
5.3	Fonction de réponse des phases	47
5.3.1	Définition	47
5.3.2	Modèles à une dimension	49
5.3.3	Modèles à conductances	49
5.3.4	Neurones réels	50
5.4	Synchronisation d'une paire de neurones	50
5.4.1	Sans bruit	52
5.4.2	En présence de bruit	52
5.5	Synchronisation dans les grands réseaux	53
6	Résultats	55
6.1	Rôle des propriétés d'excitabilité	55
6.1.1	Résultats analytiques avec le modèle IDQ	55
6.1.2	Résultats numériques pour des modèles à conductances	59
6.1.3	Au-delà du faible couplage	61
6.2	Combinaison avec des synapses inhibitrices	64
6.2.1	Effet de la combinaison des synapses électriques et inhibitrices à faible couplage	64
6.2.2	Effet de la combinaison de synapses électriques et inhibitrices au-delà du faible couplage	70
7	Discussion et Perspectives	75
7.1	Relations avec les travaux théoriques antérieurs	75
7.1.1	FRP : propriété d'excitabilité neuronale	75
7.1.2	Modèle <i>intègre-et-décharge</i> quadratique	75
7.1.3	Synchronisation de neurones couplés par des synapses électriques	76

7.1.4	Effets combinés des synapses électriques et inhibitrices dans la synchronisation	76
7.2	Implications au plan expérimental	77
7.2.1	L'influence des propriétés d'excitabilité neuronale sur la synchronisation	77
7.2.2	Combinaison des synapses électriques et inhibitrices dans la synchronisation des interneurons GABAergiques	78
7.3	Conclusions et perspectives	79
7.3.1	Synchronisation de bouffées de potentiels d'action	79
7.3.2	Effet de la morphologie neuronale	79
7.3.3	Structure spatiale de la connectivité synaptique	79
7.3.4	Réseaux faisant intervenir plusieurs populations neuronales	80
	Appendices	81
	Articles publiés ou acceptés	85
	Article 1: <i>Electrical Synapses and Synchrony: The role of intrinsic properties</i>	87
	Article 2: <i>Effect of Combined Inhibitory and Electrical Synapses In Synchrony</i>	105
	Références	167

Glossaire

Abréviations

AMPA : alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate

CC : corrélation croisée

CV : coefficient de variation

Cx : connexine

FRP : fonction de réponse des phases

FS : fast-spiking

GABA : acide gamma-amino-butyrrique

IDL : *intègre-et-décharge* linéaire

IDQ : *intègre-et-décharge* quadratique

LTS : low threshold-spiking

MB : multipolar-bursting

Glossaire mathématique

V : potentiel (mV)

I : courant ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)

f : fréquence (Hz)

T : période de décharge (msec)

g : conductance (mS/cm^2)

σ : écart-type du bruit ($\text{mV}/\text{msec}^{1/2}$)

v : potentiel *sous-seuil* du modèle IDQ

I_T : courant de seuil d'émission d'un potentiel d'action du modèle IDQ

V_T : potentiel de seuil d'émission d'un potentiel d'action du modèle IDQ

V_R : potentiel de repolarisation du modèle IDQ

V_S : paramètre d'excitabilité du modèle IDQ

θ : taille du potentiel d'action du modèle IDQ

ϕ : phase

$Z(\phi)$: fonction de réponse des phases

$\Gamma(\phi)$: fonction d'interaction des phases

$P(\phi)$: probabilité de distribution des phases

Chapitre 1

Introduction

Différents types de synapses

Les deux modes principaux d'interaction entre les neurones sont les synapses chimiques et les synapses électriques (Fig. 1.1). Dans une synapse chimique, la libération de neurotransmetteurs consécutive à un potentiel d'action induit une modification électrique du neurone post-synaptique. Une synapse électrique, quant à elle, permet une interaction continue et réciproque par le passage direct d'ions au travers de canaux qui joignent les membranes de deux neurones accolés. Le courant synaptique est alors proportionnel à la différence des potentiels de membrane qu'il tend à égaliser.

Les synapses électriques constituent un mode de communication minoritaire par rapport aux synapses chimiques. Cependant, dans les décennies qui suivirent leur découverte (Furshpan et Potter, 1959), le progrès des techniques de détection par microscopie et le développement d'outils biochimiques permettant de perturber leur action ont révélé leur présence et leur importance dans certains systèmes neuronaux, notamment dans le cortex, l'hippocampe, l'olive inférieure, le striatum et la rétine des mammifères (revue par Connors et Long, 2004; et par Bennett et Zukin, 2004).

Synchronisation neuronale

Le système nerveux central est le siège d'activités neuronales synchronisées à des échelles spatiales et temporelles variées. Cette synchronisation neuronale est souvent associée à l'émergence de rythmes de l'activité cérébrale dont les fréquences couvrent un spectre large, de quelques unités à des centaines de hertz. Le rôle des synapses électriques dans l'émergence d'activités rythmiques a été mis en évidence en bloquant de façon spécifique les synapses électriques grâce à des manipulations génétiques, dans le cortex (Deans *et al.*, 2001; Blatow *et al.*, 2003), l'hippocampe (Hormuzdi *et al.*, 2001; Buhl *et al.*, 2003) et l'olive inférieure (Long *et al.*, 2004).

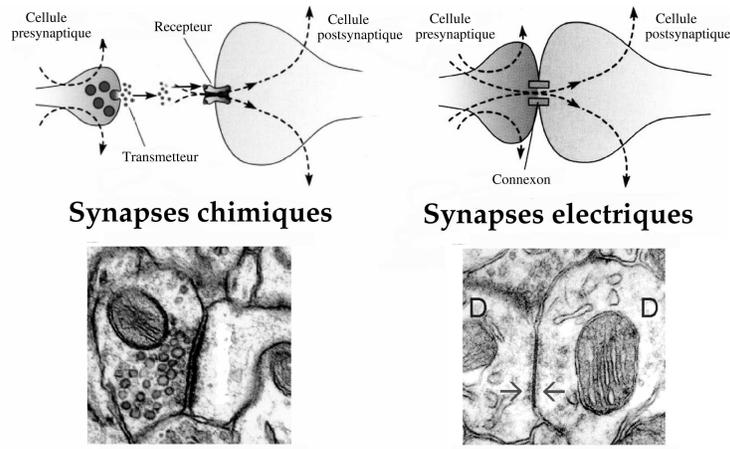


FIG. 1.1 – **Deux types de synapses : chimique et électrique.** *Dans une synapse chimique, le potentiel d'action qui arrive au terminal pré-synaptique induit l'exocytose de vésicules qui libèrent des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Les neurotransmetteurs diffusent et se lient aux récepteurs localisés à la surface de la cellule post-synaptique, ce qui provoque l'ouverture de canaux ioniques et modifie la conductance de la membrane. Dans une synapse électrique, des canaux permettent un passage direct des ions entre le cytoplasme des deux cellules couplées, ce qui modifie instantanément les potentiels de membrane des deux cellules.*

En accord avec ces données expérimentales, il a été proposé depuis longtemps que les propriétés passives des synapses électriques tendraient à rapprocher les potentiels de deux neurones couplés et, donc, à les synchroniser. Cependant cette idée repose sur l'hypothèse que le couplage est suffisamment fort ou la dynamique du neurone suffisamment lente pour que les neurones se synchronisent en moins d'une période. En fait, des études théoriques ont montré que les activités de neurones faiblement couplés peuvent se trouver en antiphase (Sherman et Rinzel, 1991; Cymbalyuk *et al.*, 1994; Han *et al.*, 1995; Chow et Kopell, 2000).

Dans ce travail, je soutiens la thèse que la synchronisation due aux synapses électriques n'est pas systématique mais dépend, lorsque le couplage n'est pas trop fort, de certaines conditions générales que je spécifierai. Les propriétés des synapses électriques sont très stéréotypées et, par conséquent, la manière dont elles vont synchroniser les neurones est contrôlée principalement par deux facteurs : (i) les propriétés intrinsèques des neurones et (ii) la combinaison des synapses électriques avec des synapses chimiques, notamment les synapses inhibitrices GABAergiques (Galarreta et Hestrin, 2001a). Notre étude de la synchronisation de neurones couplés par des synapses électriques s'articule donc autour de deux questions générales :

- (1) Comment la synchronisation par les synapses électriques dépend-elle des propriétés intrinsèques des neurones?

- (2) Comment la synchronisation par les synapses électriques dépend-elle de leur combinaison avec les synapses inhibitrices?

Synchronisation et synapses électriques : rôle des propriétés d'excitabilité

Dans une première étude, j'ai cherché à établir le rôle des propriétés intrinsèques des neurones dans la synchronisation par les synapses électriques. Les résultats analytiques de cette étude ont été obtenus en appliquant la méthode de réduction à un modèle de phase (pour revue, voir Golomb *et al.*, 2001) pour un système de neurones couplés par des synapses électriques. Les neurones sont décrits par le modèle *intègre-et-décharge* quadratique (IDQ) (Latham *et al.*, 2000; Hansel et Mato, 2001). Ce modèle reproduit avec une très bonne approximation la dynamique *sous-seuil* de modèles plus réalistes au plan biophysique. Il offre aussi la possibilité de modifier qualitativement les propriétés d'excitabilité du neurone. Ces propriétés peuvent être caractérisées par une fonction de réponse des phases (FRP) mesurant l'avance ou le retard du temps de décharge induit par une faible perturbation du potentiel. En variant les paramètres du modèle IDQ, on peut reproduire certains effets des courants ioniques dans des modèles à conductances plus réalistes. Une conclusion fondamentale de cette étude est que la position du pic de la FRP est un facteur déterminant de la stabilité de l'état en phase ou en antiphase de deux neurones, ou de l'état synchrone ou asynchrone d'un grand réseau.

Nous pouvons ainsi prédire par exemple que les courants potassiques favorisent la synchronisation neuronale parce qu'ils diminuent l'excitabilité du neurone après l'émission d'un potentiel d'action, tandis que des courants sodiques persistants ou calciques exercent l'effet inverse. J'ai vérifié ces prédictions par des simulations numériques de modèles à conductances.

Combinaison de synapses électriques et inhibitrices

La deuxième partie du travail de thèse est consacrée à la synchronisation de neurones couplés conjointement par des synapses électriques et inhibitrices.

Je montre comment, dans le régime de faible couplage, les interactions se combinent de façon linéaire. Comme pour les synapses électriques, le changement des propriétés d'excitabilité affectent la synchronisation de neurones couplés par les synapses chimiques (Hansel *et al.*, 1995; Crook *et al.*, 1998; Acker *et al.*, 2003) mais d'une manière plus complexe qui dépend de la fréquence des neurones et de la cinétique des synapses. En fonction des propriétés d'excitabilité et de la fréquence des neurones, j'ai dégagé trois régimes principaux de coopération : dans le premier, les synapses électriques s'opposent à la synchronisation neuronale générée par les synapses inhibitrices; dans le second, les synapses inhibitrices réduisent la synchronisation due aux synapses électriques; dans le troisième, les

deux types de synapses ne s'opposent pas mais synchronisent mieux ensemble que séparément.

Au-delà du régime de faible couplage, des simulations numériques m'ont permis de montrer que les effets des synapses électriques et inhibitrices agissent en synergie en combinant de façon non-linéaire : les synapses électriques associées à des synapses inhibitrices suffisamment fortes favorisent la synchronisation même lorsque, seules, elles s'opposent à la synchronisation. Dans ce régime de forte inhibition, l'action des synapses électriques permet de renforcer la robustesse et la précision de la synchronisation neuronale contre les effets du bruit et de l'hétérogénéité.

Plan

Les chapitres 2 et 3 décrivent l'état actuel des connaissances sur les synapses électriques et sur leur rôle dans la synchronisation neuronale. Le chapitre 4 présente les modèles de neurones, de synapses et de populations utilisés dans ce travail en soulignant les simplifications et les avantages des différents modèles. Le chapitre 5 introduit les méthodes mathématiques qui permettent d'étudier le comportement des modèles utilisés. La synchronisation y est définie mathématiquement et la technique de réduction de phase est introduite puis appliquée à l'étude de la synchronisation. Le chapitre 6 présente les résultats obtenus au cours du travail de thèse et le chapitre 7 les discute en relation avec, d'une part, les études théoriques, et d'autre part, les études expérimentales. Enfin, un résumé et les extensions possibles du travail sont présentés dans la dernière section de ce chapitre.

Chapitre 2

Les synapses électriques

2.1 Les jonctions communicantes

2.1.1 Canaux intercellulaires

Le site morphologique d'une synapse électrique est une structure spécialisée, appelée jonction communicante, qui est constituée d'un amas de canaux joignant le cytoplasme de deux cellules (Fig. 2.1). Ces canaux intercellulaires ne sont pas spécifiques des cellules excitables telles que les neurones mais ils constituent un moyen de communication universel dans les systèmes multicellulaires puisqu'ils sont présents dans presque tous les tissus et chez toutes les espèces animales. La présence de ces canaux nécessite l'accolement des membranes des deux cellules, ne laissant qu'un espace extracellulaire très réduit, de l'ordre du nanomètre.

Les canaux d'une jonction communicante, dont le diamètre varie de 10 à 20 Å, sont constitués de deux entités symétriques, les connexons, composés chacun de 6 sous-unités de connexines. Ces protéines de connexine sont encodées par une famille de gènes ayant une structure et une topologie commune. Il existe différentes isoformes de connexines selon les tissus et les espèces. Dans le cerveau, une dizaine a été répertoriée (Willecke *et al.*, 2002) dont la plus répandue est la connexine 36. L'expression de ces protéines peut être mise en évidence de plusieurs façons : (i) par la technique de RT-PCR (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*) qui permet l'amplification des ADN (acide désoxyribo-nucléique) complémentaires; (ii) par l'hybridation *in situ* des ARN (acide ribo-nucléique) messagers de la connexine; (iii) par des techniques d'immuno-histochimie.

2.1.2 Perméabilité et flexibilité

Les canaux d'une jonction communicante permettent la diffusion des petites molécules (< 1 kDa) et des ions entraînés par le gradient électrochimique entre les cytoplasmes des deux cellules. Ces canaux sont imperméables aux protéines et acides nucléiques. Le taux de transport entre les deux cellules dépend des

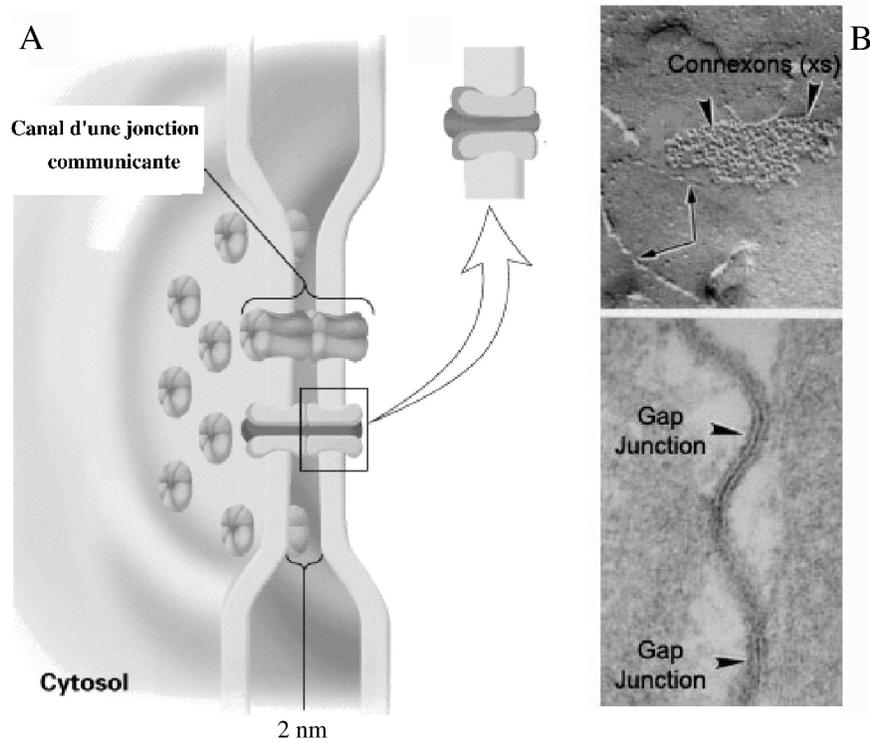


FIG. 2.1 – Schéma d'une jonction communicante. **A:** Elle est constituée d'un ensemble de canaux. Chaque canal est formé par l'assemblage de connexons qui joignent l'intérieur de la membrane de deux cellules accolées. **B:** La microscopie électronique permet de visualiser les canaux d'une jonction communicante (vue de dessus, en haut) et l'accolement des membranes de deux neurones qui indique le site de localisation d'une jonction communicante (en bas). Gap-junction = Jonction communicante.

gradients de concentration ionique et de la différence de potentiel, mais aussi de la perméabilité de la jonction communicante qui elle-même dépend du nombre, de l'état d'ouverture et de la conductance des canaux (entre 10 et 300 pS selon la connexine). Par exemple, les neurones inhibiteurs du néocortex possèdent $\sim 150 - 300$ canaux de connexines (Fukuda et Kosaka, 2003). Si l'on suppose une conductance unitaire de $\sim 0,02$ nS (Srinivas *et al.*, 1999) et une conductance moyenne de 0,15 nS (Galarreta et Hestrin, 2002), on peut estimer le nombre de canaux ouverts autour de $\sim 5 - 10\%$. Il existe plusieurs mécanismes de régulation de la perméabilité des jonctions communicantes :

- Une régulation transcriptionnelle à long terme qui permet de modifier le nombre de jonctions ou de canaux. Ce type de contrôle induit une variabilité à l'échelle de quelques heures jusqu'à plusieurs jours (Bruzzone *et al.*, 1996).
- Une régulation post-transcriptionnelle à court terme qui module la conductance unitaire et l'état d'ouverture des canaux. L'ouverture des canaux des jonctions communicantes est contrôlée par la différence de potentiel entre les deux cellules, le PH intra et extracellulaire, le calcium intracellulaire libre, certains lipophiles tels que l'octanol et l'heptanol, la phosphorylation et les neurotransmetteurs.

Le plus souvent, les cellules adjacentes expriment la même connexine. Les jonctions présentent alors une symétrie fonctionnelle et sont dites homotypiques : la perméabilité est la même dans les deux sens. Il est possible cependant que des cellules expriment différentes connexines. Les jonctions sont alors dites hétérotypiques et ne peuvent diffuser que dans un seul sens.

2.2 Le couplage électrique

2.2.1 Couplage électrique *versus* biochimique

Lorsque les canaux sont ouverts, les jonctions communicantes sont dites fonctionnelles et laissent diffuser des petites molécules et des ions. Elles sont donc responsables à la fois d'un couplage biochimique et électrique que l'on peut mettre en évidence en laissant diffuser, respectivement, des molécules fluorescentes ou un gradient électrique à partir d'une cellule source. Les jonctions communicantes dans le cerveau ont une fonction distincte selon qu'elles transmettent des signaux biochimiques ou électriques. Dans le premier cas, elles permettent l'équilibrage des constantes internes des cellules en régulant des processus cytoplasmiques et génétiques et sont impliquées dans le contrôle de la croissance, de la différenciation et de la mort des cellules dans le but de maintenir l'homéostasie du tissu. Dans le second cas, elles participent à l'activité sensori-motrice et cognitive de l'organisme en régulant l'activité électrique des neurones.

2.2.2 Coefficient de couplage électrique

Lorsque deux neurones sont couplés électriquement par des jonctions communicantes, un gradient électrique ΔV entre les deux neurones induit un courant ionique I à travers les canaux caractérisés par une certaine conductance g_{gap} :

$$I = g_{gap} \Delta V \quad (2.1)$$

La caractérisation expérimentale du couplage électrique entre deux neurones s'obtient par l'enregistrement intracellulaire du potentiel au niveau du corps cellulaire (le soma), simultanément dans une paire de neurones (Fig. 2.2A). Deux neurones sont couplés électriquement si une dépolarisation ou hyperpolarisation ΔV_1 du potentiel d'un des neurones, induite par l'injection d'un courant continu, conduit à une dépolarisation ou une hyperpolarisation ΔV_2 du potentiel du second neurone, et réciproquement, si le couplage est bidirectionnel. Il est possible de définir à partir de ces mesures un coefficient de couplage k_{12} :

$$k_{12} = \frac{\Delta V_2}{\Delta V_1} \quad (2.2)$$

Le coefficient de couplage dépend du nombre et de la conductance des jonctions communicantes entre deux neurones, de la distance entre le soma et le site des jonctions communicantes, ainsi que des conductances actives des dendrites et du soma. La mesure k est généralement symétrique ($k_{12} = k_{21}$) suggérant que les synapses électriques ne présentent pas de rectification et sont à la même distance du soma. Par exemple, les valeurs typiques du coefficient de couplage mesuré entre des neurones GABAergiques sont comprises entre 0,04 et 0,15 (Galarreta et Hestrin, 2001a).

2.2.3 Estimation de la conductance

Il est possible d'estimer la conductance d'une synapse électrique entre deux neurones à partir de la mesure du coefficient k . Dans le cas de neurones avec un potentiel électrique homogène, la conductance de la synapse électrique g_{gap} est donnée par :

$$g_{gap} \approx g_2 k_{12} / (1 - k_{12}) \quad (2.3)$$

où g_2 est la conductance d'entrée du second neurone. Ce calcul de la conductance ne prend pas en compte : (i) l'effet de la géométrie du neurone (Prinz et Fromherz, 2003), (ii) la contribution de la conductance synaptique à la conductance d'entrée du neurone postsynaptique g_2 (Amitai *et al.*, 2002) ni (iii) le fait que le coefficient de couplage k_{12} peut refléter la transmission indirecte du courant synaptique par d'autres neurones (Amitai *et al.*, 2002).

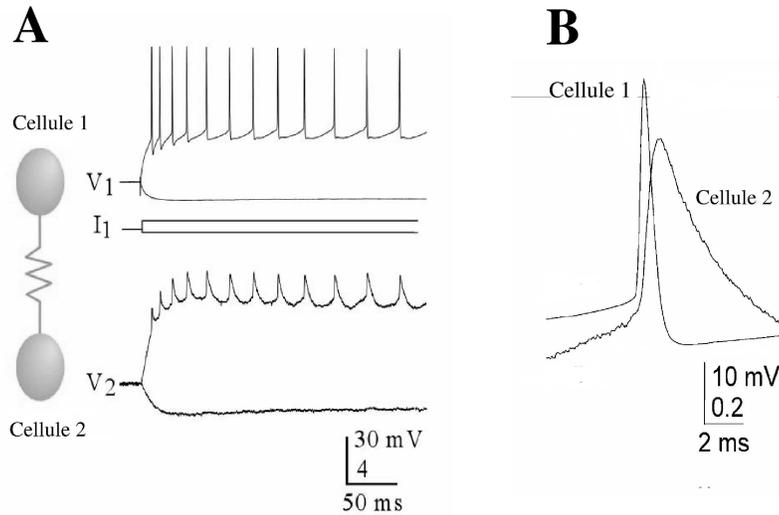


FIG. 2.2 – **Couplage électrique entre deux neurones corticaux.** **A:** L'injection d'un courant négatif ou positif dans la cellule 1 affecte le potentiel de la membrane des deux cellules, ce qui démontre l'existence d'un couplage électrique entre elles. **B:** Un potentiel d'action dans la cellule 1 induit un potentiel post-synaptique électrique très rapide (d'après Connors, 2002).

2.2.4 Propriétés de filtrage

Lorsque le courant injecté dans l'un des neurones est oscillant plutôt que stationnaire, le potentiel oscille avec la fréquence du courant f :

$$V_1(t) = \langle V_1 \rangle + \Delta V_1(f) \cos(2\pi f t) \quad (2.4)$$

Le neurone couplé électriquement au neurone qui reçoit le courant oscille à la même fréquence avec une amplitude $\Delta V_2(f)$. Le coefficient de couplage dynamique dépend de la fréquence du courant oscillant : $k_{12}(f) = \Delta V_2(f)/\Delta V_1(f)$. Les synapses électriques transmettent mieux des fluctuations de basses fréquences en raison des propriétés passives de la membrane du neurone post-synaptique (Galarreta et Hestrin, 1999; Nolan *et al.*, 1999; Venance *et al.*, 2004). Ces propriétés de filtrage du couplage électrique déterminent la forme du potentiel post-synaptique électrique induit par un potentiel d'action pré-synaptique. Le potentiel post-synaptique électrique est caractérisé par un décours déterminé à la fois par la constante de temps de la membrane et la largeur du potentiel d'action (Fig. 2.2B).

2.2.5 Conclusion

Le couplage électrique est très différent du couplage transmis par les synapses chimiques puisqu'il se caractérise par :

- Une action bidirectionnelle (dans la plupart des cas).
- Une action continue dans le temps et pas seulement lorsqu'un potentiel d'action est émis.
- Une action quasi-instantanée qui est notamment responsable de la transmission rapide des potentiels d'action sous la forme de potentiels post-synaptiques électriques brefs.

2.3 Les synapses électriques dans le cerveau

2.3.1 Identification des synapses électriques

La démonstration de l'existence des synapses électriques n'est pas facile pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la présence de connexines n'implique pas nécessairement que les canaux des jonctions communicantes soient ouverts et, donc, fonctionnels. Réciproquement, la présence de diffusion chimique ou électrique entre deux neurones n'est pas systématiquement associée à la présence de jonctions communicantes entre ces neurones. Il faut donc le plus souvent combiner différentes méthodes, structurelles et physiologiques, qui témoignent à la fois de la présence de jonctions communicantes et de la diffusion du courant électrique entre les cellules afin de démontrer la présence de synapses électriques.

2.3.2 Ubiquité des synapses électriques

Des invertébrés aux mammifères

Les synapses électriques ont été initialement découvertes chez les invertébrés. En 1959, Furshpan et Potter ont montré que la transmission excitatrice rapide dans la fibre géante de la langouste s'effectuait par un couplage électrique (Furshpan et Potter, 1959). Indépendamment et simultanément, Watanabe a montré que les neurones du ganglion cardiaque du homard étaient couplés électriquement (Watanabe, 1958). Par la suite, de nombreuses études ont démontré la présence de synapses électriques, souvent rectifiantes, chez de nombreuses espèces d'invertébrés comme la sangsue ainsi que chez des vertébrés inférieurs, comme par exemple l'anguille (Bennett *et al.*, 1959). Chez ces espèces, les synapses électriques sont responsables de patrons spécifiques d'activité qui interviennent dans des activités motrices stéréotypées, comme la fuite de la langouste (Edwards *et al.*, 1998), la réponse électrique du poisson électrique (Moortgat *et al.*, 2000), la capture d'une proie (Norekian, 1999) ou la génération et la coordination de rythmes

Régions / Neurones	Etudes électrophysiologiques	Etudes ultrastructurales	Connexines
Néocortex / IN, GABA	Galarreta et Hestrin, 1999 Gibson <i>et al.</i> , 1999	Sloper, 1972 Fukuda et Kosaka, 2003	Cx36
Olive inférieure / NP	Llinás <i>et al.</i> , 1974	Llinás <i>et al.</i> , 1974	Cx36
Noyau thalamique / IN, GABA	Landisman <i>et al.</i> , 2002		Cx36
Hippocampe / NP	Mac Vicar et Dudek, 1981		
Hippocampe / IN, GABA	Venance <i>et al.</i> , 2000	Kosaka <i>et al.</i> , 1983	Cx36
Bulbe olfactif / Cellules mitrales	Schoppa et Westbrook, 2002		Cx36,43
Cervelet / IN, GABA	Mann-Metzer et Yarom, 1999	Sotelo <i>et al.</i> , 1972	Cx45
Locus Coeruleus / NP	Christie <i>et al.</i> , 1989		Cx43
Rétine / Cellules amacrines	Veruki et Harveit, 2002		Cx36
Striatum / NP, GABA	Venance <i>et al.</i> , 2004		Cx32,36,47
Striatum / IN, GABA	Koos et Tepper, 1999	Kita <i>et al.</i> , 1990	
Moelle épinière / Motoneurones	Mazza <i>et al.</i> , 1992	Rash <i>et al.</i> , 1996	Cx36,43

TAB. 2.1 – Régions cérébrales chez les mammifères où la présence de synapses électriques a été démontrée à partir de méthodes électrophysiologiques ou morphologiques. NP: Neurones principaux. IN: Interneurones

moteurs dans le système stomato-gastrique du crustacé (Nusbaum et Beenhakker, 2002).

Cependant, il a fallu attendre 1972, et la mise en évidence anatomique des synapses électriques dans le néocortex (Sloper, 1972) et dans le cortex cérébelleux (Sotelo et Llinás, 1972) pour que l'on admette enfin l'existence de synapses électriques dans le cerveau des mammifères. Depuis, les développements des techniques électrophysiologiques et de visualisation microscopique ont permis d'obtenir des mesures systématiques du couplage électrique dans de nombreuses régions du système nerveux des mammifères où les synapses électriques connectent généralement une même classe de neurones. La table 2.1 indique de façon succincte les régions du cerveau dans lesquelles elles ont été détectées.

2.4 La coexistence entre synapses électriques et synapses chimiques

Ainsi, il existe de nombreuses régions du cerveau dans lesquelles les neurones peuvent communiquer simultanément par l'intermédiaire des synapses électriques et des synapses chimiques. L'effet de la synapse chimique sur le neurone post-synaptique dépend de la nature des neurotransmetteurs et de leurs récepteurs et peut avoir soit un effet dépolarisant ou hyperpolarisant, suivant le cas, on

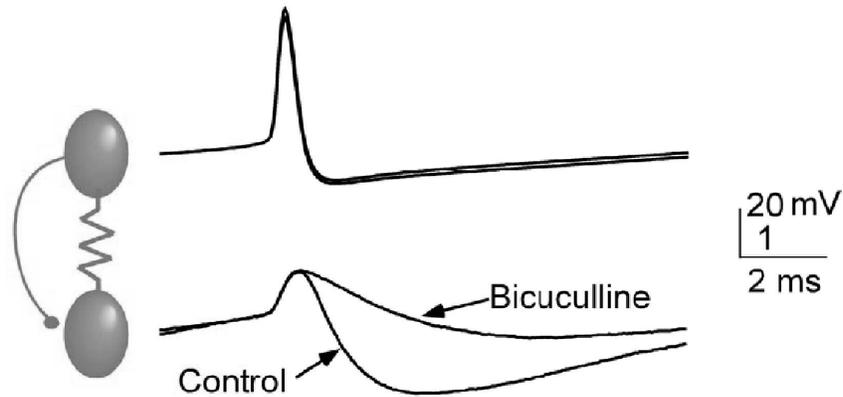


FIG. 2.3 – **Coexistence entre synapses électriques et inhibitrices de type GABA_A**. Un potentiel d'action dans la cellule 1 induit un potentiel post-synaptique biphasique composée d'une dépolarisation rapide suivie par une hyperpolarisation plus lente. Cette dernière disparaît après l'application de bicuculline qui bloque les récepteurs GABA_A (d'après Connors, 2002).

parle de synapses excitatrices ou inhibitrices. Il existe plusieurs types de neurotransmetteurs et de récepteurs associés. Les neurotransmetteurs majoritairement utilisés sont : (i) le glutamate qui se lie soit à des récepteurs AMPA ou NMDA et dont l'action est excitatrice, et (ii) l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui se lie à des récepteurs de type GABA_A ou GABA_B. Les récepteurs GABA_A sont associés à des canaux chlore dont le potentiel d'inversion est de l'ordre de -70 mV. Lorsque le potentiel de membrane approche du seuil de potentiel d'action, les récepteurs GABA_A tendent à hyperpolariser le neurone et, donc, à l'inhiber. Leur activation est rapide et leur temps d'inactivation est de l'ordre de 3 à 10 ms (Gupta *et al.*, 2000; Bartos *et al.*, 2001).

Bien que les synapses électriques puissent également coupler des neurones excitateurs glutamatergiques (Smith et Pereda, 2003), elles sont présentes de préférence entre les neurones qui libèrent le neurotransmetteur GABA, dits neurones GABAergiques : c'est le cas dans le cortex, l'hippocampe, le striatum, le bulbe olfactif et le noyau thalamique réticulé (voir table 2.1). Ces neurones peuvent communiquer simultanément par des synapses électriques et des synapses inhibitrices de type GABA_A comme, par exemple, les neurones FS de la couche 4 : sur 23 paires de neurones enregistrées, 13 paires sont couplées par les deux types de synapses (Galarreta et Hestrin, 2002). Dans cette situation, un potentiel d'action pré-synaptique induit un potentiel post-synaptique avec deux composantes, une dépolarisation rapide du potentiel suivie par une hyperpolarisation plus lente

(Fig. 2.3). Les synapses électriques constituent alors, au sein d'une population de neurones inhibiteurs, une source d'excitation rapide associée à une inhibition plus lente. Une interaction locale entre ces deux modes de transmission, électrique et chimique, est également suggérée par la proximité des sites de localisation des synapses électriques et inhibitrices (Rash *et al.*, 1996).

Chapitre 3

La synchronisation neuronale

Les synapses électriques font partie intégrante de nombreuses structures du système nerveux. Quelles fonctions pourraient-elles exercer dans la dynamique de ces structures? L'hypothèse actuelle la plus répandue est qu'elles favoriseraient la synchronisation neuronale.

3.1 Synchronisation neuronale: généralités

3.1.1 Mise en évidence de la synchronisation

La synchronisation neuronale se caractérise par la présence de corrélations temporelles entre les activités de neurones. Elle apparaît dans les enregistrements de l'activité électrique de régions du cerveau sous la forme de fluctuations qui reflètent l'activité synchronisée d'un grand nombre de neurones. Ces fluctuations peuvent présenter un caractère périodique qui définit une des formes principales de synchronisation dite rythmique. Il existe des techniques pour déceler la synchronisation à différentes échelles spatiales (Figure 3.1), notamment l'électroencéphalographie ou la magnéto-encéphalographie qui sont utilisées pour caractériser de manière non-invasive l'activité cérébrale et la synchronisation dans de vastes régions cérébrales. Des électrodes intra-crâniennes permettent de mesurer des potentiels de champs locaux. Enfin, on peut vérifier l'existence de synchronisation entre deux neurones en mettant en évidence la corrélation de leurs trains de potentiels d'action obtenus à partir d'enregistrements unitaires intracellulaires ou extracellulaires.

3.1.2 Un éventail de phénomènes

La notion de synchronisation rythmique recouvre un large éventail de phénomènes. Les oscillations se produisent dans une gamme étendue de fréquences qui, selon la classification usuelle, se répartissent en rythmes δ (1 – 4 Hz), θ (4 – 8 Hz), α (8 – 12 Hz), β (12 – 30 Hz), γ (30 – 80 Hz) et ultrarapides (> 80

Hz). L'étendue spatiale de la synchronisation rythmique est aussi très variable, pouvant impliquer une population locale de neurones jusqu'à l'ensemble du cerveau comme c'est le cas pour les rythmes du sommeil. La synchronisation peut être très intermittente, ne durant que quelques cycles, ou être beaucoup plus stable, s'étalant sur des échelles de temps longues par rapport à la période de l'oscillation. Lors de ces épisodes d'activité rythmique, les neurones peuvent se synchroniser à différentes échelles temporelles : (i) celle d'un potentiel d'action (de quelques millisecondes à une dizaine de millisecondes), ou (ii) celle d'une bouffée de potentiels d'action (plusieurs dizaines de millisecondes).

3.1.3 Rôle de la synchronisation neuronale

La synchronisation rythmique de l'activité neuronale est donc un phénomène bien établi. Son rôle dans la dynamique cérébrale est cependant mal connu. Certains rythmes cérébraux sont impliqués dans la génération de rythmes moteurs comme la respiration, la locomotion, les contractions du coeur ou de l'estomac. Néanmoins, la plupart des rythmes cérébraux, en particulier corticaux, sont associés à des états du comportement ainsi qu'à certains états pathologiques tels que les crises d'épilepsie ou le syndrome parkinsonien.

Des rythmes spontanés à basses fréquences (< 12 Hz) sont associés aux états physiologiques du sommeil. Ils sont remarquables par leur amplitude et l'étendue spatiale des régions concernées, détectable par l'électro-encéphalogramme. Ces rythmes générés par la boucle thalamo-corticale incluent les rythmes δ et en fuseau (4 – 12 Hz). A l'état de veille, en plus de rythmes lents θ et α , des rythmes plus rapides, β et γ et ultra-rapides (> 80 Hz), sont observés. Le rôle de ces activités rythmiques synchronisées en absence de rythmes moteurs est une question encore controversée et ouverte. Plusieurs rôles ont été proposés pour l'activité synchronisée rythmique du cerveau (Buzsáki et Draguhn, 2004) :

- Le liage et la coordination d'activités neuronales à différentes échelles spatio-temporelles (Engel *et al.*, 2001; Varela *et al.*, 2001).
- Une augmentation du gain synaptique (Fries *et al.*, 2001) qui peut aussi être amplifié par des mécanismes de détection de coïncidence (Azouz et Gray, 2003) ou de résonance neuronale (Hutcheon et Yarom, 2000).
- La plasticité synaptique par le renforcement de l'efficacité des synapses.

3.2 Preuves expérimentales de l'implication des synapses électriques dans la synchronisation neuronale

L'implication des synapses électriques dans la synchronisation neuronale à été suggérée très tôt dans les systèmes d'invertébrés et de vertébrés inférieurs (Wata-

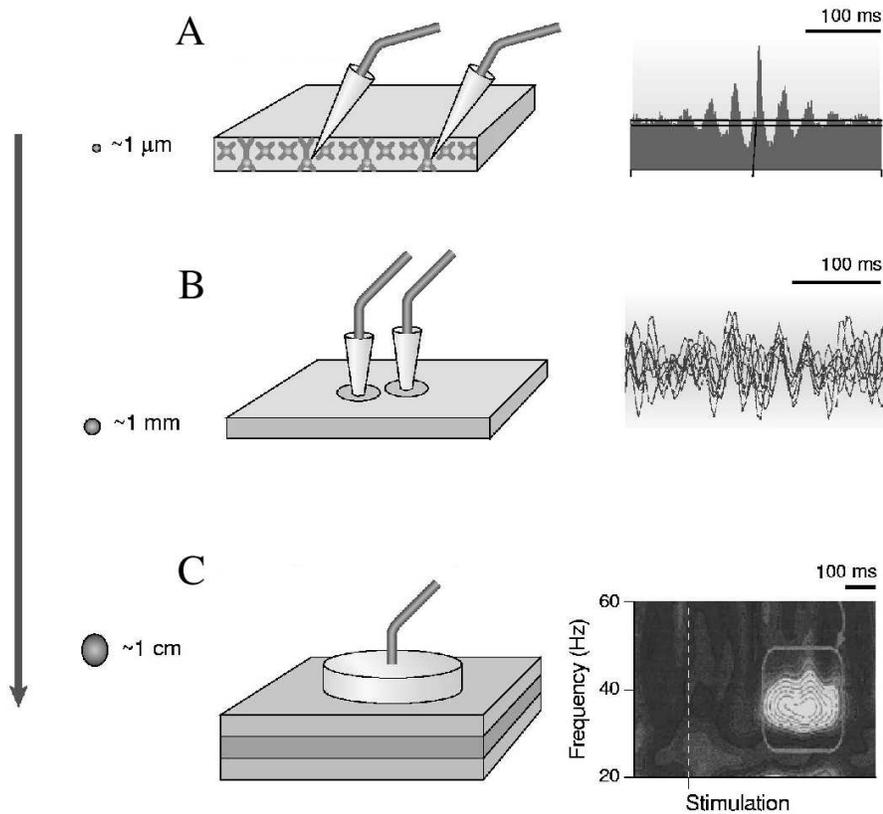


FIG. 3.1 – Synchronisation rythmique à différentes échelles spatiales. **A:** Synchronisation entre l'activité de deux neurones dans l'aire V1 du singe mesurée par un corrélogramme croisé. **B:** Potentiel de champs locaux dans huit enregistrements dans le gyrus suprasylvian du chat éveillé. **C:** Episodes transitoires de synchronisation d'une population de neurones enregistrés par une électrode de surface chez un patient épileptique au cours d'une tâche de discrimination. L'analyse en temps fréquence révèle une augmentation de l'énergie dans la bande γ (30 – 50 Hz) 300 msec après la stimulation visuelle (d'après Varela et al., 2001).

nabe, 1958), et, plus tard, chez les mammifères, dans l'olive inférieure (Llinas *et al.*, 1974) et l'hippocampe (Mac Vicar et Dudek, 1981). Au cours des dix dernières années, des approches génétiques et pharmacologiques qui offrent la possibilité de bloquer l'action des synapses électriques ont permis de mettre en évidence le rôle des synapses électriques dans l'émergence d'activités neuronales synchronisées. C'est le cas notamment pour les neurones principaux de l'olive inférieure et du locus coeruleus et certaines populations d'interneurones GABAergiques dans le cortex, l'hippocampe et le bulbe olfactif.

3.2.1 Système stomato-gastrique des invertébrés

Des petits réseaux de neurones, appelées générateurs centraux de patrons d'activité, génèrent des rythmes moteurs (respiration, digestion, marche) chez les invertébrés. Un exemple très étudié est le système stomato-gastrique du homard où coexistent des synapses électriques et inhibitrices (Eisen et Marder, 1982; Nusbaum et Beenhakker, 2002). Les deux types de couplage joueraient des rôles complémentaires dans la coordination des rythmes de différents neurones : les synapses inhibitrices seraient responsables de décalages de phase entre les neurones tandis que le couplage électrique tendrait à les synchroniser en phase.

3.2.2 Olive inférieure

Les neurones principaux de l'olive inférieure génèrent des fluctuations *sous-seuil* et synchronisées du potentiel de membrane entre 2 et 8 Hz (Devor et Yarom, 2002). Chez une souris dont le gène de la connexine 36 a été réprimé, les oscillations *sous-seuil* et les potentiels d'action ne sont plus synchronisés (Long *et al.*, 2002; De Zeeuw *et al.*, 2003).

3.2.3 Locus coeruleus

Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus présentent des oscillations *sous-seuil* à 1 Hz de leur potentiel de membrane *sous-seuil* induites par la dynamique calcique extracellulaire. Les synapses électriques sont responsables de la synchronisation de ces oscillations qui sous-tend la synchronisation de la décharge neuronale (Christie *et al.*, 1989; Alvarez *et al.*, 2002).

3.2.4 Cortex

L'activité du cortex se présente souvent sous forme de rythmes θ , β ou γ . Les populations de neurones inhibiteurs GABAergiques jouent un rôle-clé dans la génération de ces activités rythmiques (Benardo, 1997; Buhl *et al.*, 1998). Au sein de ces populations, les neurones inhibiteurs sont fréquemment couplés à la fois par des synapses inhibitrices et électriques. On peut donc se demander le rôle

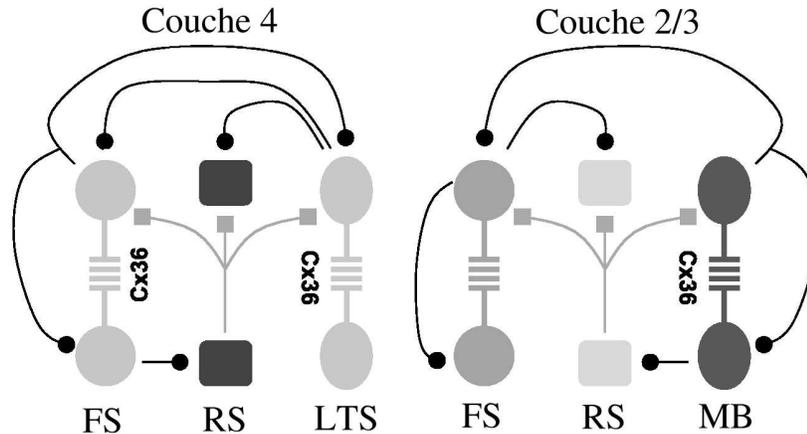


FIG. 3.2 – Les synapses électriques dans deux réseaux corticaux. Des synapses électriques ont été mises en évidence dans plusieurs populations de neurones inhibiteurs du cortex. Dans la couche 4, les neurones inhibiteurs FS et LTS sont couplés par des synapses électriques, et interagissent avec une population de neurones excitateurs RS. La couche 2/3 montre une architecture similaire où les neurones inhibiteurs FS et MB sont couplés par des synapses électriques et inhibitrices et interagissent aussi avec des neurones excitateurs pyramidaux (d'après Hormuzdi *et al.*, 2004).

respectif que joue chacune de ces interactions dans la production des activités rythmiques. La génération de ces rythmes a été étudiée notamment *in vitro* dans deux couches distinctes du cortex.

L'équipe de B. Connors a identifié et caractérisé le circuit cortical de la couche 4 du cortex somato-sensoriel chez le rat. Il existe deux populations inhibitrices distinctes qui se projettent sur les neurones pyramidaux excitateurs (Beierlein *et al.*, 2003). Une population, composée de neurones *fast-spiking* (FS), est responsable des rythmes rapides dans la bande de fréquence γ . La seconde population, composée de neurones *low threshold-spiking* (LTS), produit des rythmes plus lents dans les bandes de fréquence θ ou β . Des synapses électriques sont présentes au sein de chacune de ces populations tandis que les synapses inhibitrices sont présents uniquement entre les neurones FS (Fig. 3.2, gauche).

Deans *et al.* (2001) ont montré que l'absence de synapses électriques entre neurones GABAergiques chez des souris transgéniques a pour conséquence une réduction significative de la cohérence de l'activité rythmique induite par un agoniste muscarinique dans les fréquences β et θ (Deans *et al.*, 2001).

Une architecture similaire à celle décrite pour la couche 4 a été identifiée dans la couche 2/3 du cortex somato-sensoriel du rat. Dans cette couche, les neurones *multipolar bursting* (MB) jouent un rôle semblable à celui des neurones LTS dans

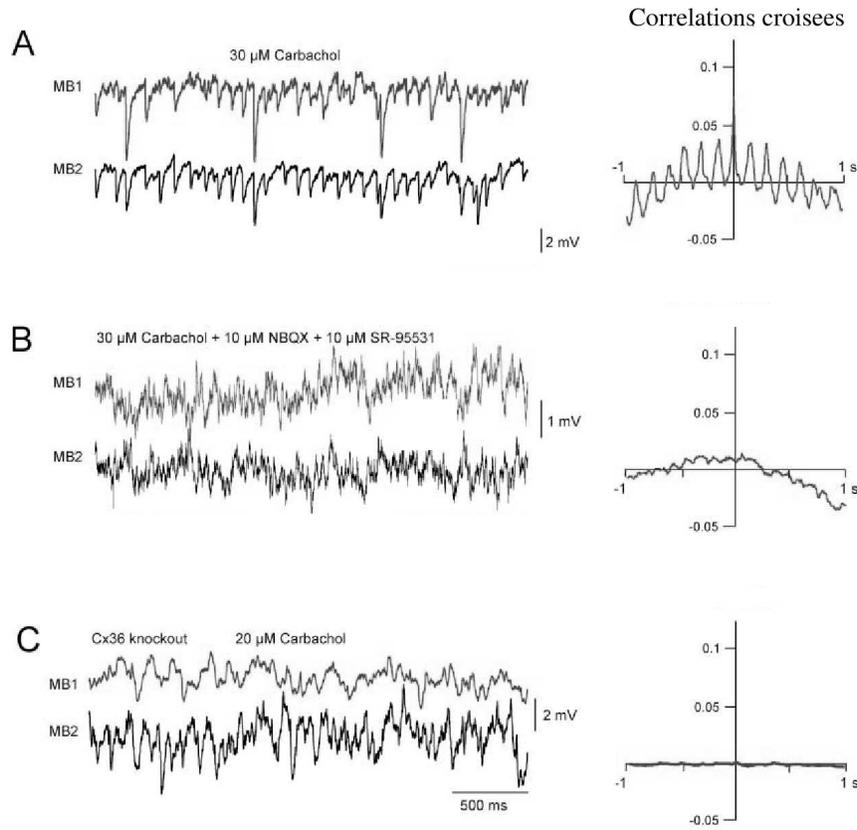


FIG. 3.3 – La synchronisation des neurones MB de la couche 2/3 du cortex requiert la présence conjointe de synapses électriques et inhibitrices. **A**: L'activité intracellulaire de deux neurones MB induite par l'application de Carbachol présente de la synchronisation. **B**: L'application de SR-955 qui bloque les récepteurs GABA_A détruit la synchronisation. **C**: La synchronisation est absente chez les souris transgéniques n'exprimant pas la connexine 36 (d'après Blatow et al., 2003).

la couche 4 (Blatow *et al.*, 2003). Cependant, ils sont couplés également par des synapses inhibitrices (Fig. 3.2, droite). Des expériences *in vitro* montrent que la synchronisation rythmique des neurones MB n'est pas affectée par l'application d'un antagoniste des récepteurs AMPA (NBQX) mais qu'elle est détruite après l'application d'un antagoniste des récepteurs GABA_A (SR95-531) ou chez la souris qui n'exprime pas la connexine 36 (Blatow *et al.*, 2003; Fig. 3.3). Il semble par conséquent que la présence simultanée de synapses électriques et inhibitrices soit requises pour l'émergence d'une activité synchronisée rythmique dans le cortex.

D'autres études expérimentales utilisant des enregistrements simultanés de paires de neurones ont également montré que le niveau de synchronisation est plus important dans des neurones couplés par les deux types de synapses (Tamas *et al.*, 2000; Szabadics *et al.*, 2001).

3.2.5 Hippocampe

Des oscillations de l'activité neuronale dans les bandes de fréquence θ et γ et ultrarapides (> 100 Hz) sont présentes dans l'hippocampe où elles sont associées à différents états comportementaux tels que l'exploration, l'immobilité et le sommeil (Bragin *et al.*, 1995).

Des rythmes présentant des propriétés similaires peuvent être évoqués *in vitro* de différentes manières, notamment par application de différents agonistes de récepteurs cholinergiques (carbachol, kainate) ou métabotropiques (ACDP). Ces rythmes nécessitent non seulement la présence de mécanismes synaptiques GABAergiques (Whittington *et al.*, 1995, 1997; Lebeau *et al.*, 2002) mais aussi la présence de couplage électrique. Ceci a été suggéré par le fait que l'addition d'octanol ou de carbenoxolone, qui altèrent le couplage électrique, supprime l'activité rythmique dans la bande γ (Traub *et al.*, 2001; Lebeau *et al.*, 2002) et les rythmes ultrarapides (Draguhn *et al.*, 1998; Schmitz *et al.*, 2001). Enfin, des enregistrements obtenus *in vitro* et *in vivo* chez la souris transgénique Cx36-déficiente ont confirmé le rôle des synapses électriques dans la génération des rythmes γ (Figure 3.4), mais cependant, pas dans celle des rythmes ultra-rapides ou θ (Hormuzdi *et al.*, 2001; Buhl *et al.*, 2003).

3.2.6 Bulbe olfactif

Dans le bulbe olfactif du rat comme de l'invertébré, la présentation d'odeurs déclenche des oscillations rapides de l'activité EEG enregistrée *in vivo*. Ces oscillations γ sont associées à la synchronisation d'une sous-population de cellules mitrales gouvernée par une activité inhibitrice. Friedman et Strowbridge (2003) ont étudié les mécanismes qui sous-tendent ces oscillations évoquées par une stimulation électrique brève dans le bulbe olfactif du rat *in vitro*. Ils ont montré

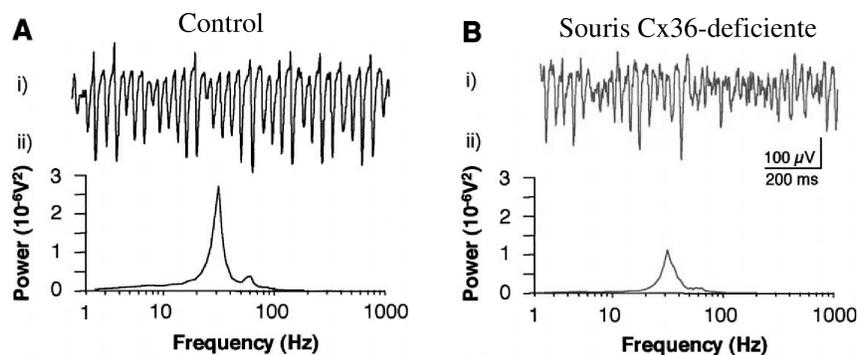


FIG. 3.4 – **La synchronisation rythmique dans l’hippocampe.** La puissance spectrale (ii) de l’activité oscillatoire extracellulaire (i) est réduite chez la souris $Cx36^{-/-}$ (B) comparée à la souris normale (A) (d’après Hormuzdi *et al.*, 2001).

que des antagonistes du récepteur du glutamate et des inhibiteurs de jonctions communicantes bloquent les oscillations. Ces résultats démontrent que le bulbe olfactif peut générer des oscillations γ de manière autonome par l’activation de réseaux de neurones inhibiteurs couplés électriquement.

3.3 Conclusion

Ces études expérimentales, notamment celles effectuées sur des souris Cx36-déficientes, montrent que les synapses électriques, seules ou en combinaison avec les synapses inhibitrices, jouent un rôle important dans la synchronisation neuronale dans certaines préparations *in vitro*. Cependant, l’absence de Cx36 affecte peu le comportement des sujets déficients (Buhl *et al.*, 2003). Cela suggère ou bien que les déficits éventuels sont minimes ou bien que des mécanismes de compensation se mettent en place lorsque les synapses électriques sont absentes comme cela apparaît être le cas dans l’olive inférieure (De Zeeuws *et al.*, 2003).

Chapitre 4

Modèles

Ce chapitre décrit les différents modèles neuronaux et synaptiques utilisés.

4.1 Modèles à conductances

Pour les simulations numériques de réseaux de neurones, j'ai utilisé un modèle à conductances de type Hodgkin-Huxley (Hodgkin et Huxley, 1952) très proche de celui utilisé par Wang et Buzsáki pour modéliser des neurones inhibiteurs de l'hippocampe (Wang et Buzsáki, 1996). Afin d'étudier les effets de certaines propriétés intrinsèques des neurones sur la synchronisation de leur activité de décharge, deux courants ioniques et un compartiment dendritique ont été incorporés au modèle original. Le courant membranaire du soma est donné par :

$$C \frac{dV}{dt} = \underbrace{I_{ext} - I_L - I_{Na} - I_K}_{\text{modele standard}} - I_{Ks} - I_{NaP} - I_{dendr} \quad (4.1)$$

En plus des courants ioniques I_{ion} et du courant de fuite I_L qui traversent la membrane, le compartiment somatique peut recevoir un courant du compartiment dendritique dont la dynamique passive est détaillée dans l'appendice A. Le courant extérieur I_{ext} reçu par le neurone peut se décomposer en un courant constant I_{cst} , un bruit gaussien $\eta(t)$ caractérisé par une variance σ^2 et un courant synaptique dynamique $I_{syn}(t)$ qui provient des neurones du réseau :

$$I_{ext}(t) = I_{cst} + \eta(t) + I_{syn}(t) \quad (4.2)$$

Les courants ioniques traversent la membrane à travers des canaux ioniques selon la loi d'Ohm et sont donc égaux au produit de la conductance des canaux et de la force électromotrice $V_{ion} - V$, où V_{ion} est le potentiel d'équilibre de l'ion :

$$I_{ion} = \tilde{g}_{ion} (V - V_{ion}) \quad (4.3)$$

Un canal ionique est généralement constitué de plusieurs protéines appelées *portes* qui doivent être activées ou désactivées simultanément pour que le canal

soit perméable aux ions. Si k est le nombre de portes associé à un canal et p la probabilité qu'une porte soit ouverte, la conductance est donnée par le nombre moyen de canaux ouverts sur la cellule, soit :

$$\tilde{g}_{ion} = g_{ion} p^k \quad (4.4)$$

où g_{ion} représente la conductance maximale si tous les canaux sont ouverts.

Chaque porte a une probabilité p d'être ouverte, qui est déterminée par les taux d'activation α et d'inactivation β qui dépendent du potentiel. La dynamique de cette probabilité est donnée par une équation du type :

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(V) (1 - p) - \beta_p(V) p. \quad (4.5)$$

Un autre façon d'écrire cette équation est :

$$\frac{dp}{dt} = \frac{p_\infty(V) - p}{\tau_p(V)} \quad (4.6)$$

avec $p_\infty(V) = \alpha_p(V)/(\alpha_p(V) + \beta_p(V))$ et $\tau(V) = 1/(\alpha_p(V) + \beta_p(V))$. Les fonctions d'activation $\alpha_p(V)$ et d'inactivation $\beta_p(V)$ pour les différents courants présents dans le modèle sont précisées dans l'appendice A.

Les courants I_{Na} et I_K participent à la génération de potentiels d'action. Près du seuil d'activation du courant sodique, la rétroaction positive entre l'augmentation du potentiel et l'ouverture des canaux sodiques provoque une augmentation brutale du potentiel suivie de processus plus lents d'inactivation des canaux sodiques et d'activation des canaux potassiques qui ramènent le potentiel de membrane en dessous de sa valeur de repos (Fig. 4.1A,B).

Les autres courants ioniques présents dans le modèle sont un courant potassique lent I_{Ks} (Erisir *et al.*, 1999) et un courant sodique persistant instantané I_{NaP} (French *et al.*, 1990). Ces deux courants contrôlent la dynamique de la membrane loin du seuil d'émission du potentiel d'action (Fig. 4.1A,C). L'importance de ces courants dans la dynamique de la membrane dans la phase de repolarisation résulte de l'activation à *bas-seuil* du courant sodique persistant et du caractère quasi-stationnaire du courant potassique lent.

Neurones de type I et de type II

Lorsque le courant extérieur atteint un certain seuil de courant, le neurone se met à décharger périodiquement des potentiels d'actions avec une fréquence nulle ou finie. Selon la classification de Hodgkin et Huxley, le neurone est alors dit de type I ou de type II selon qu'il peut décharger ou non à des fréquences arbitrairement basses. Dans notre modèle à conductances, le neurone bascule d'un comportement de type I vers un comportement de type II en fonction de

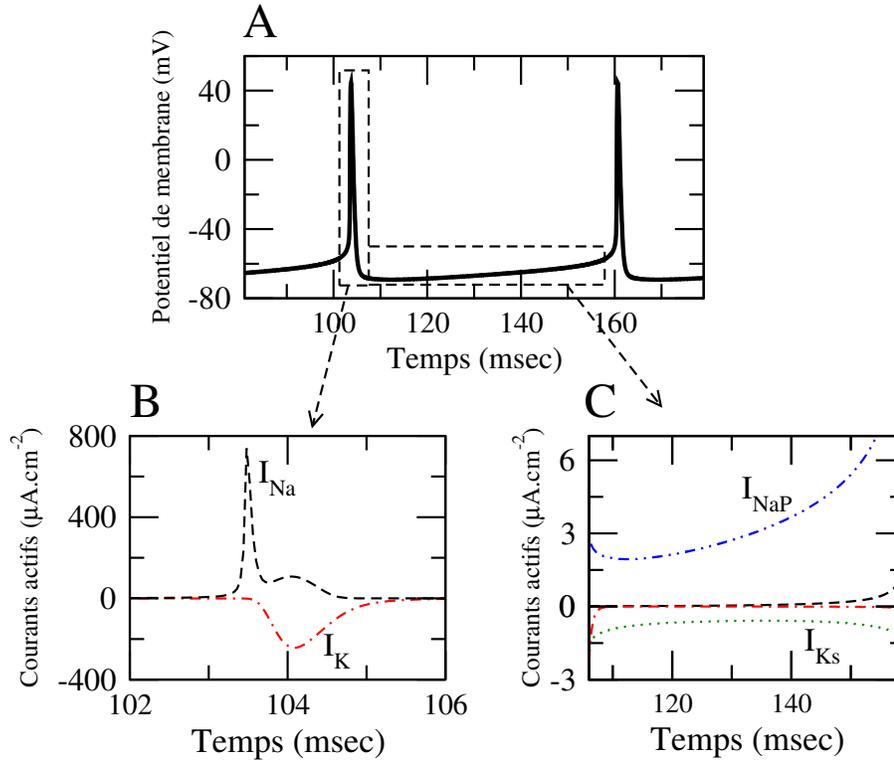


FIG. 4.1 – **Dynamique du potentiel de membrane et des courants ioniques.** **A:** *Dynamique du potentiel de membrane d'un neurone qui décharge des potentiels d'action de manière périodique à la fréquence approximative de 20 Hz.* **B:** *Les courants sodique (I_{Na} , trait tireté) et potassique (I_{K} trait tireté-pointillé) sont dominants pendant un potentiel d'action.* **C:** *Les courants sodique persistant (I_{NaP} , trait tireté-double pointillé) et potassique lent (I_{Ks} , trait pointillé) sont dominants entre deux potentiels d'action.*

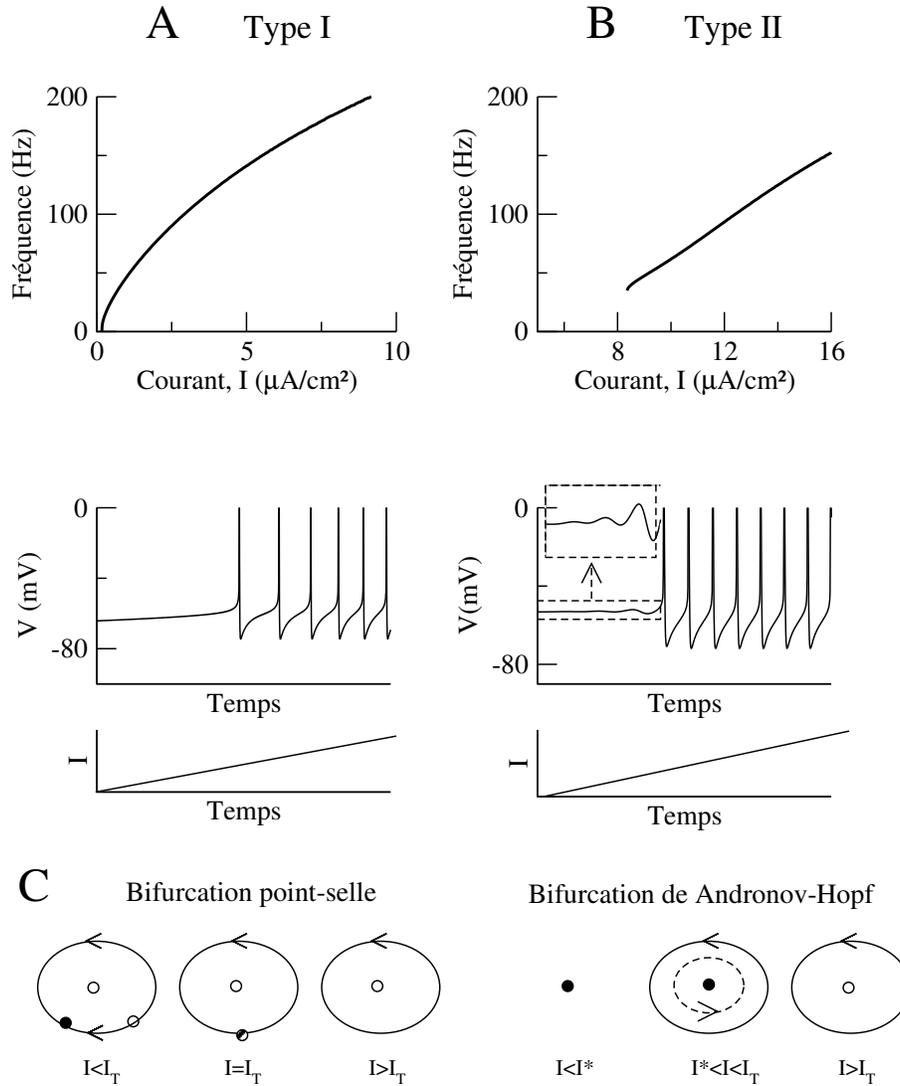


FIG. 4.2 – Distinction entre les modèles de neurones de type I et II. **A:** Les propriétés du modèle à conductances standard caractérisent un neurone de type I. Le neurone peut décharger à des fréquences arbitrairement basse (en haut) à partir d'un certain seuil de courant. La bifurcation entre un potentiel fixe de repos et une décharge périodique est une bifurcation point-selle (en bas) : sous le seuil de courant I_T , il y a trois points fixes, un point stable (cercle plein) et deux point instables (cercles vides) ; lorsque $I = I_T$, les points d'équilibre stable et selle coalescent en un point-selle (cercle à demi plein) et la trajectoire est homocline ; quand $I > I_T$, l'attracteur est un cycle limite. **B:** Les propriétés du modèle à conductances avec un courant potassique lent ($g_{Ks} = 0,6 \text{ mS}/\text{cm}^2$) caractérisent un neurone de type II. Le neurone ne peut pas décharger à des fréquences basses (en haut). Lorsque le courant augmente, des oscillations sous-seuil apparaissent avant l'apparition de potentiels d'action (au centre). Le neurone de type II est caractérisé par une bifurcation de Andronov-Hopf : pour $I < I^*$, il y a un point fixe stable ; lorsque $I = I^*$, il apparaît simultanément un cycle stable et instable, i.e. il y a bistabilité ; pour $I = I_T > I^*$, à la bifurcation de Andronov-Hopf, le cycle instable et le point fixe stable coalescent et deviennent un point fixe instable ; il ne reste plus qu'un cycle limite stable.

g_{Ks} . Ces deux types de neurones sont sous-tendus par deux classes distinctes de bifurcation entre l'état de repos et celui de décharge (Rinzel et Ermentrout, 1998; Izhikevich et Hoppenstaedt, 1997) (Fig. 4.2) :

- Comportement de type I (bifurcation *point-selle* sur un cycle invariant) : au-dessous du seuil de courant, il y a trois points fixes de la dynamique du potentiel de membrane, un stable, un instable et un point-selle. Lorsque $I = I_T$, les points d'équilibre stable et selle coalescent. La trajectoire est alors homocline avec une période infinie. Quand $I > I_T$, l'homocline devient un cycle limite qui passe tout près du *point-selle* devenu instable. La trajectoire reste longtemps près de ce point. Le neurone décharge donc à des fréquences arbitrairement faibles qui, ensuite, augmentent rapidement avec le courant extérieur. La fréquence croît avec le courant comme $\sqrt{I - I_T}$.
- Comportement de type II (bifurcation de Andronov-Hopf) : le point fixe perd sa stabilité via une bifurcation de Andronov-Hopf (sous-critique ou supercritique). Des potentiels d'action sont alors émis avec une fréquence finie. Dans le cas d'une bifurcation de Andronov-Hopf sous-critique, il existe une fenêtre de courant pour lequel coexistent un point fixe et un cycle limite stable. Au point de bifurcation, le point fixe se déstabilise, ne laissant qu'un cycle limite stable. Dans le cas d'une bifurcation supercritique, la taille du cycle limite croît après la bifurcation comme $\sqrt{I - I_T}$.

Les propriétés des courants ioniques, à l'instar du courant I_{Ks} , déterminent la nature de la bifurcation comme en témoigne la figure 4.2 où l'on passe d'un neurone de type I à un neurone de type II par l'ajout d'un courant potassique lent.

4.2 Modèle intègre-et-décharge quadratique

4.2.1 Modèles intègre-et-décharge

Les modèles à conductances font intervenir un grand nombre de variables dynamiques, notamment pour rendre compte du potentiel d'action. Cependant, la décharge d'un potentiel d'action est souvent stéréotypée : quand le potentiel de membrane atteint une valeur seuil du potentiel, des canaux sodiques sont activés et le neurone émet un potentiel d'action très bref. Le potentiel est ensuite repolarisé à une valeur inférieure au potentiel de seuil. La dynamique de la membrane pendant un potentiel d'action est très rapide et ne dépend pas des courants extérieurs. Les modèles *intègre-et-décharge* ne prennent pas en compte la dynamique du neurone pendant le potentiel d'action mais uniquement la dynamique du neurone *sous-seuil* contrôlée par divers courants ioniques et synaptiques. Lorsque

le potentiel a atteint une valeur seuil $V(t) = V_T$, le potentiel de membrane émet un potentiel d'action $h(t)$ de durée τ_h et le neurone est repolarisé à $V(t+\tau_h) = V_R$. Si la largeur du potentiel d'action est beaucoup plus petite que l'intervalle entre deux potentiels d'action, il est justifié de modéliser le potentiel d'action $h(t)$ par une fonction de Dirac δ de largeur nulle ($\tau_h = 0$). Ainsi, le potentiel de membrane V du neurone peut s'écrire sous la forme :

$$V(t) = v(t) + \theta \sum_{spikes} \delta(t - t_{spike}) \quad (4.7)$$

où v est le potentiel *sous-seuil* et θ mesure l'intégrale du potentiel au-dessus du seuil V_T d'émission du potentiel d'action.

Une seconde simplification consiste à décrire la dynamique du neurone uniquement par sa variable de potentiel de membrane *sous-seuil* v :

$$C \frac{dv}{dt} = F(v) + I \quad (4.8)$$

La fonction $F(v)$ est souvent modélisée comme un simple courant de fuite $-g_L(v - V_L)$ qui est une fonction linéaire du potentiel à l'instar du modèle original de Lapicque (Lapicque, 1906). Mais ce modèle, qui est très utilisé dans les études théoriques, ne rend cependant pas bien compte de la dynamique au voisinage du seuil de décharge d'un potentiel d'action : la décharge à faible fréquence croît comme le logarithme du courant extérieur.

4.2.2 Modèle quadratique

Le modèle *intègre-et-décharge* que j'ai utilisé est caractérisé par une forme quadratique de $F(v)$ qui correspond à la forme normale de la bifurcation *point-selle*. Le modèle dit *intègre-et-décharge* quadratique (IDQ) se comporte donc comme les modèles à conductances de type I au voisinage de leur bifurcation *point-selle* (Ermentrout, 1996). Il est utilisé depuis quelques années dans des études analytiques ou numériques de la dynamique de grands réseaux de neurones (Latham *et al.*, 2000; Hansel et Mato, 2001, 2003).

La dynamique du potentiel *sous-seuil* peut s'écrire sous la forme :

$$\tau_m \frac{dv}{dt} = A(v - V_S)^2 + I - I_c \quad (4.9)$$

avec la condition que $V_R < V_S < V_T$. Les valeurs des paramètres sont fixées pour avoir des ordres de grandeurs de temps et du potentiel similaires à ceux des modèles à conductances : $\tau_m = 10$ msec, $A = 0,25$ mV⁻¹ et $V_T = 15$ mV et $V_R = 0$ mV. Le courant I est ici mesuré en mV.

Si le courant extérieur I est constant et plus petit que I_C , le potentiel v a deux points fixes : un point fixe stable $V_1 = V_S - \sqrt{(I_C - I)/A}$ et un point fixe

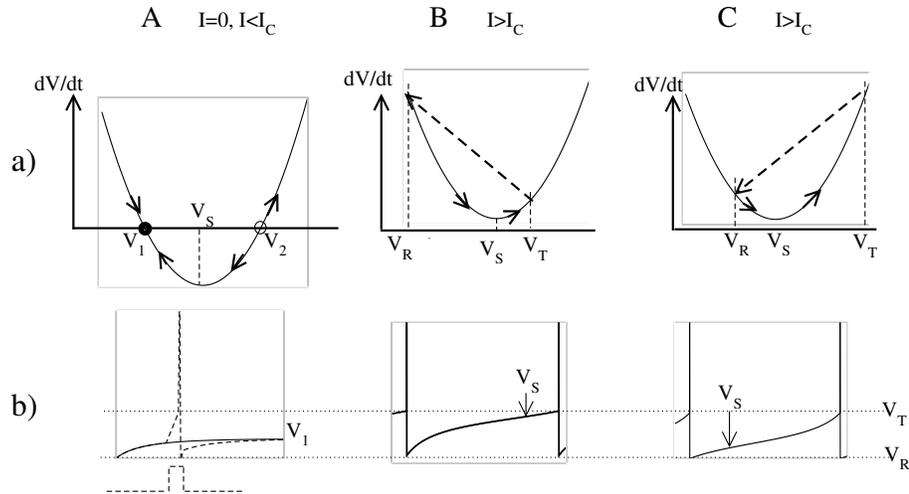


FIG. 4.3 – **Le Modèle intègre-et-décharge quadratique.** La relation entre le courant membranaire et le potentiel de la membrane (a) et le décours du potentiel (b) du neurone quadratique en fonction du courant extérieur, I et de la valeur de V_S . **A:** Pour $I < I_C$, la dynamique du neurone IDQ a deux points fixes, V_1 qui est stable et V_2 qui est instable; le potentiel tend donc asymptotiquement vers le point fixe stable V_1 . **B,C:** Pour $I > I_C$, les deux points fixes V_1 et V_2 coalescent, la dérivée du potentiel est toujours positive et le potentiel diverge. Lorsque $V = V_T$, le neurone émet un potentiel d'action et retourne au potentiel V_R . Le décours du potentiel dépend de la valeur de V_S qui correspond au potentiel pour lequel la courbure s'annule.

instable $V_1 = V_S + \sqrt{(I_C - I)/A}$. Le système converge vers le point fixe stable V_1 . Si une impulsion de courant augmente le potentiel au-delà de la solution instable V_2 , le potentiel diverge puis atteint V_T ; il décharge alors puis est repolarisé à V_R et, de nouveau, tend vers le potentiel de repos V_1 (Fig. 4.3A). Pour $I = I_C$, le potentiel converge en un temps infini vers V_S qui est donc un *point-selle* de la dynamique du potentiel. Pour $I > I_C$, la solution de l'équation 4.9 diverge en un temps fini. V_S représente alors le point d'inflexion du potentiel défini par une courbure nulle (Fig. 4.10B et C). La solution de l'équation différentielle, Eq. 4.9, avec un courant extérieur constant positif, est :

$$v(t) = V_S + \sqrt{(I - I_C)/A} \tan\left(\frac{t\sqrt{A(I - I_C)}}{\tau_m} + \tan^{-1}\left(\frac{V_R - V_S}{\sqrt{(I - I_C)/A}}\right)\right) \quad (4.10)$$

4.3 Modèles synaptiques

Nous considérons dans notre étude un réseau de 2 ou N ($N \gg 1$) neurones couplés par des synapses électriques et inhibitrices. Deux modèles de réseaux ont été utilisés : un modèle simplifié où les neurones sont décrits par le modèle IDQ (Eq. 4.9) et un modèle réaliste où les neurones sont décrits par des modèles à conductances (Eq. 4.1). Le premier peut être étudié analytiquement tandis que le second est étudié à partir de simulations numériques.

4.3.1 Synapses électriques

Les synapses électriques transmettent un courant ionique entre deux neurones. La transmission d'un courant par des synapses électriques (non-rectifiantes) est bien modélisée par une simple conductance. Le courant est donc le produit de la conductance de la jonction communicante, g_{gap} , et de la différence de potentiel entre les deux neurones i et j :

$$I_{ij}^{gap} = -g_{gap}(V_i - V_j) \quad (4.11)$$

Deux neurones i et j sont couplés avec une conductance g_{gap} selon une matrice de connectivité K_{ij} qui est caractérisée par: (i) $K_{ij} = K_{ji}$, (ii) $K_{ij} = 1$ ou 0 et (iii) $Prob(K_{ij} = 1) = M_{gap}/N$. Un neurone i reçoit un courant égal à :

$$I_i^{gap} = -\sum_{j=1}^N g_{gap} K_{ij} (V_i - V_j) \quad (4.12)$$

- Modèle simplifié : les N neurones IDQ sont couplés entre eux ($M_{gap} = N$) et la conductance totale reçue par neurone est égale à $G_{gap} = g_{gap}N$.

- Modèle réaliste : la conductance synaptique utilisée est de $0,005 \text{ mS/cm}^2$ et le nombre moyen de synapses électriques M_{gap} par neurone est égal à 10. Ces valeurs dérivent d'une étude de Amitai et coll. (2002) qui ont estimé la conductance et le nombre de synapses électriques par neurone dans les réseaux corticaux de neurones GABAergiques. Avec ces paramètres, le coefficient de couplage est de 0,05 et la conductance synaptique totale reçue par un neurone est égale à la moitié de sa conductance de fuite.

4.3.2 Synapses chimiques inhibitrices

Lorsqu'un potentiel d'action arrive dans la terminaison du neurone pré-synaptique j , il déclenche la libération de neurotransmetteurs qui viennent se fixer à des récepteurs de la membrane du neurone post-synaptique i . Ceci provoque l'ouverture de canaux ioniques. Le courant reçu par le neurone i peut s'écrire comme pour les canaux ioniques :

$$I_{ij}^{inh} = -g_{inh} s_j (V_i - V_{inh}) \quad (4.13)$$

où V_{inh} est le potentiel d'inversion de la synapse inhibitrice, et g_{inh} et s sont respectivement la conductance synaptique maximale et la conductance synaptique dynamique. Une valeur courante utilisée pour V_{inh} est -75 mV pour des synapses de type GABA_A. La probabilité d'ouverture des canaux suit une équation du type $ds/dt = \alpha_s(V_{pre})(1 - s) - \beta_s(V_{pre})s$ où V_{pre} est le potentiel pré-synaptique.

Pour l'étude d'un réseau de neurone *intègre-et-décharge*, une approximation de la dynamique synaptique est utilisée. La dépendance au potentiel de la dynamique de la synapse est remplacée par une dépendance temporelle au dernier potentiel d'action pré-synaptique t_{spike} . La dynamique temporelle la plus souvent utilisée est décrite par une somme d'exponentielles décroissantes :

$$f(t) = \frac{1}{\tau_1 - \tau_2} (e^{-t/\tau_1} - e^{-t/\tau_2}) \quad (4.14)$$

Le préfacteur $\frac{1}{\tau_1 - \tau_2}$ normalise la fonction $f : \int_0^{+\infty} f(t)dt = 1$. En sommant tous les potentiels d'action présynaptique, la conductance s'écrit :

$$s_j(t) = \sum_{t_{spike,j}} f(t - t_{spike,j}) \quad (4.15)$$

La matrice de connectivité K_{ij} entre les neurones i et j est égale à 1 si les deux neurones sont connectés, 0 si les neurones ne sont pas connectés. La probabilité que deux neurones soient connectés est $Prob(K_{ij} = 1) = M_{inh}/N$. Le courant synaptique total reçu par le neurone i est donné par :

$$I_i^{inh} = -g_{inh} S_i (V_i - V_{inh}) \quad (4.16)$$

avec $S_i = \sum_{j=1}^N K_{ij} s_j$.

- **Modèle simplifié** : le courant synaptique utilisé avec le modèle de réseau de neurone IDQ ne prend pas en compte la force électromotrice. La conductance maximale effective g_{inh} est donc négative avec $I_i^{inh} = -g_{inh}S_i$ et tous les neurones sont couplés entre eux ($M_{inh} = N$). Les paramètres utilisés dans l'équation 4.14 qui exprime la conductance dynamique sont : $\tau_1 = 1$ msec et $\tau_2 = 3$ msec. Ces paramètres correspondent respectivement aux temps caractéristiques d'activation et d'inactivation du courant synaptique mesurés pour les synapses inhibitrices de type GABA_A.
- **Modèle réaliste** : le nombre moyen de synapses inhibitrices par neurone est fixé arbitrairement à $M_{inh} = 50$ qui est du même ordre de grandeur que celui utilisé dans d'autres modèles de populations (Traub *et al.*, 2001; Bartos *et al.*, 2001, 2002). La dynamique de la conductance, décrite dans l'appendice A, est caractérisée par un temps d'inactivation de 3 msec.

Chapitre 5

Méthodes

Ce chapitre décrit les méthodes utilisées pour les études analytiques et numériques de la synchronisation dans les réseaux de neurones couplés par des synapses électriques. La mesure de synchronisation est définie dans la première partie et la seconde partie est consacrée à la méthode de réduction à un modèle de phase qui permet l'étude analytique de la synchronisation dans les réseaux neuronaux. Les deux dernières parties décrivent l'application de cette méthode à l'étude de la synchronisation dans le cas d'une paire de neurones ou de grands réseaux.

5.1 Mesures de la synchronisation

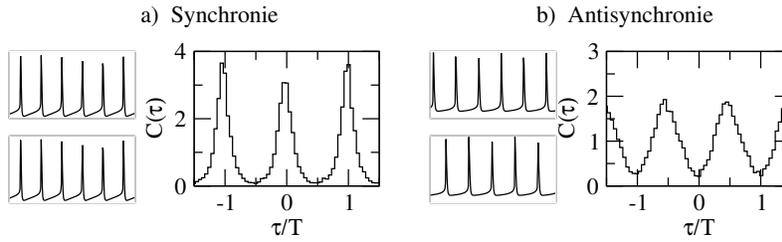
5.1.1 Deux neurones

Les activités de deux neurones sont dites synchronisées lorsqu'elles présentent des corrélations. Soit S_1 et S_2 les activités de deux neurones, on peut définir une mesure de corrélations croisées (CC), $C(\tau)$:

$$C(\tau) = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} S_1(t)S_2(\tau - t)dt}{\int_{-\infty}^{+\infty} S_1(t)dt \int_{-\infty}^{+\infty} S_2(t)dt} \quad (5.1)$$

La signature expérimentale de la synchronisation est associée à la présence d'un pic de la mesure de corrélation croisée (CC) des trains de décharge des deux neurones. Une définition plus restrictive stipule que deux neurones déchargent de manière *synchrone* s'ils tendent à décharger en même temps, avec un décalage temporel nul. Leur CC présente alors un pic central. Dans le cas de deux activités périodiques (de période T), les neurones déchargent de manière *antisynchrone* si leur CC présente un pic en $T/2$ (Fig. 5.1A).

A Deux Neurones



B Grand Systèmes de Neurones

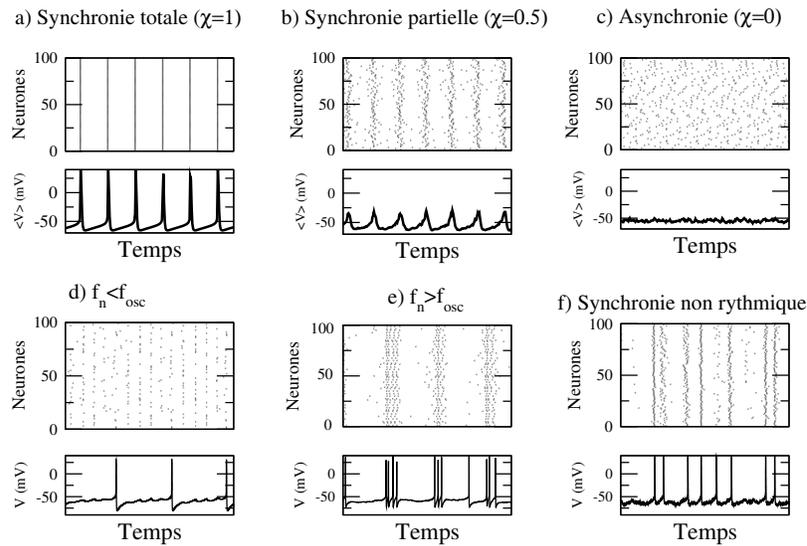


FIG. 5.1 – **Mesure de la synchronisation.** **A:** Deux neurones peuvent décharger en synchronie (a) ou en antisynchronie (b). La synchronisation entre deux trains de potentiel d'action (tracés à gauche) est mesurée par une corrélation croisée (CC) (tracé à droite). **B:** Pour un grand système de neurones, il est possible de mettre en évidence la synchronisation de plusieurs façons: (i) sous la forme de raster-plots où chaque point correspond à l'émission d'un potentiel d'action; les neurones sont repérés par un indice donné par l'axe des ordonnées et déchargent aux temps indiqués en abscisse (diagrammes du haut); ou (ii) par les fluctuations de l'activité moyenne (diagrammes du bas des figures a-c). **a:** état totalement synchrone: $\chi = 1$. **b:** état partiellement synchrone: $\chi = 0,5$. **c:** état asynchrone: $\chi = 0$. **d:** la fréquence de décharge d'un neurone individuel (en bas) est inférieure à la fréquence des oscillations. **e:** la fréquence de décharge d'un neurone individuel (en bas) est supérieure à la fréquence des oscillations (bouffées synchronisées). **f:** synchronisation non rythmique.

5.1.2 Grands réseaux

Dans le cas de grands systèmes de neurones, une mesure adéquate de la synchronisation consiste à quantifier les fluctuations temporelles de l'activité moyenne quand le réseau est dans l'état stationnaire (Ginzburg et Sompolinsky, 1994). On peut prendre par exemple la valeur moyenne du potentiel de l'ensemble des neurones à l'instant t qui est l'équivalent d'un potentiel de champ :

$$V(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N V_i(t) \quad (5.2)$$

La variance des fluctuations du potentiel de champ $\sigma_V^2 = \langle V_i(t)^2 \rangle_t - \langle V_i(t) \rangle_t^2$ traduit le degré de synchronisation. Après normalisation par la moyenne des variances de chaque neurone, une grandeur $\chi(N)$ est définie pour une population de N neurones par :

$$\chi^2(N) = \frac{\sigma_V^2}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sigma_{V_i}^2} \quad (5.3)$$

Cette grandeur dépend de la taille du réseau N . Selon le théorème central limite, elle se comporte dans la limite des grandes tailles comme :

$$\chi(N) = \chi + \frac{1}{\sqrt{N}} + O\left(\frac{1}{\sqrt{N}}\right) \quad (5.4)$$

La grandeur χ mesure donc le degré de synchronisation dans la limite des réseaux de taille infinie. Si $\chi = 0$, le système est dans un état asynchrone avec des fluctuations dues aux effets de taille finie en $\sqrt{1/N}$. Si $\chi > 0$ pour tout N , le système est dans un état synchronisé : *totalemment* synchronisé si $\chi = 1$ ($V_i(t) = V(t)$) ou *partiellement* synchronisé si $0 < \chi < 1$. Ces différents états de synchronisation sont représentés sur la figure 5.1Ba,b,c, sous la forme de *raster-plots* et de potentiel moyenné sur la population.

5.1.3 Différentes formes de synchronisation

La grandeur χ permet de mesurer le degré de synchronisation. Cependant, pour distinguer les différentes formes de synchronisation, il faut regarder le patron temporel de la décharge des neurones de la population, par exemple sous la forme de *raster-plots* (Fig. 5.1B). La synchronisation peut être non rythmique (Fig. 5.1Bf) avec des fluctuations irrégulières de l'activité moyenne, ou bien rythmique. On peut distinguer trois grandes classes de synchronisation rythmique :

- Les neurones déchargent une fois à chaque oscillation (Fig. 5.1Ba et b).
- Les neurones ne déchargent pas à toutes les oscillations (Fig. 5.1Bd). Dans ce cas, les neurones peuvent décharger de manière périodique ou de manière stochastique et le neurone a une certaine probabilité, inférieure à 1, de décharger à chaque oscillation.

- Les neurones déchargent plus d'une fois à chaque oscillation (Fig. 5.1Be). Ils déchargent des bouffées de potentiels d'action qui peuvent être la conséquence de la dynamique intrinsèque du neurone ou de la dynamique synaptique du réseau.

5.2 Réduction à un modèle de phase

La dynamique des réseaux de neurones prend souvent la forme d'un système compliqué d'équations non-linéaires. Pour étudier la synchronisation d'un système de neurones couplés, une première approche consiste à le simuler numériquement. Cependant il est difficile d'extraire des principes généraux à partir des simulations. C'est pourquoi des méthodes de réduction, qui consistent à se placer dans certaines limites, sont utilisées afin de simplifier le système. Grâce à ces simplifications, on peut obtenir des résultats analytiques dont la portée est très générale. Les résultats ainsi obtenus peuvent être testés et étendus à des situations plus réalistes à partir de simulations numériques.

Un cas limite considère les neurones comme des oscillateurs et le couplage entre les neurones suffisamment faible pour que la fréquence des oscillations neuronales ne soit pas modifiée. Il est possible dans ce cas d'utiliser des méthodes de réduction à un modèle de phase qui proposent un cadre général pour l'étude des réseaux d'oscillateurs faiblement couplés (Kuramoto, 1984).

L'état d'un neurone est donné par un vecteur \mathbf{X} . Par exemple, pour un modèle à conductances Hodgkin-Huxley, le vecteur est $\mathbf{X} = (V, m, n, h)$, où V est le potentiel de membrane, m et h les variables d'activation et d'inactivation du courant sodique et n la variable d'activation du courant potassique. L'état du neurone évolue selon l'équation :

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = F(\mathbf{X}) \quad (5.5)$$

Cet ensemble d'équations a une solution de période T si $\mathbf{X}(t+T) = \mathbf{X}(t)$. Cette solution, \mathbf{X}_0 , appelée cycle limite, est asymptotiquement stable s'il existe un voisinage G de la solution tel que toutes les conditions initiales dans G convergent vers cette solution. Sur le cycle limite, on peut définir une fonction $\phi(\mathbf{X})$ telle que $\frac{d\phi}{dt} = 1$. Cette définition peut être étendue au voisinage du cycle limite. Le but de cette extension est d'élargir le concept de phase à une situation où la dynamique du neurone est perturbée mais reste proche du cycle limite.

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{X}) + \epsilon \mathbf{p}(\mathbf{X}) \quad (5.6)$$

$$\frac{d\phi(\mathbf{X})}{dt} = \nabla\phi(\mathbf{X}) \frac{d\mathbf{X}}{dt} = 1 + \epsilon \nabla\phi(\mathbf{X}) \cdot \mathbf{p}(\mathbf{X}) \quad (5.7)$$

Si la perturbation est faible ($\epsilon \ll 1$), on peut développer cette équation autour du cycle limite :

$$\frac{d\phi}{dt} = 1 + \epsilon \mathbf{Z}(\phi) \cdot \mathbf{p}(\phi) + 0(\epsilon^2) \quad (5.8)$$

avec $\mathbf{Z}(\phi) = \nabla \phi(\mathbf{X}_0(\phi))$. En moyennant la phase sur le cycle, l'évolution de la phase moyenne Φ est :

$$\frac{d\Phi}{dt} = 1 + \frac{\epsilon}{T} \int_0^T \mathbf{Z}(\Phi) \mathbf{p}(\Phi) d\Phi + 0(\epsilon^2) \quad (5.9)$$

Ce résultat peut être aisément généralisé lorsque la perturbation de la dynamique du neurone provient de l'interaction avec les autres neurones. La perturbation est alors un courant synaptique I_{syn} qui ne perturbe que la composante du potentiel du vecteur d'état \mathbf{X} du neurone. Dans le cas d'un réseau constitué de neurones identiques, les variables de phases suivent un ensemble de N équations différentielles du premier ordre (avec ϕ la phase moyennée sur une période) :

$$\frac{d\phi_i}{dt} = 1 + \sum_{j=1}^N J_{ij} \Gamma(\phi_i - \phi_j) + \eta_i(t), \quad i = 1, \dots, N \quad (5.10)$$

avec

$$\Gamma(\phi) = \frac{1}{T} \int_0^T Z(u + \phi) I_{syn}(u + \phi, u) du \quad (5.11)$$

La grandeur Γ , qui est la fonction d'interaction entre les neurones qui ont une différence de phase ϕ , est égale à la convolution entre la fonction scalaire, $Z(\phi)$ et la perturbation issue de l'interaction avec les autres neurones, $I_{syn}(\phi, \phi')$. C'est une fonction périodique en raison de la périodicité de Z et I_{syn} . J_{ij} est la matrice de connectivité et $\eta_i(t)$, un terme de bruit blanc sur la phase du neurone, de variance σ_ϕ^2 . Le bruit sur la phase peut se calculer à partir du bruit sur le potentiel V du neurone (Kuramoto, 1984, 1991) :

$$\sigma_\phi^2 = \sigma_V^2 \left[\frac{1}{T} \int_0^T (Z(u))^2 du \right] \quad (5.12)$$

5.3 Fonction de réponse des phases

5.3.1 Définition

La réduction de la dynamique neuronale à un modèle de phase met en évidence une fonction scalaire, dite fonction de réponse des phases (FRP) :

$$Z(\phi) = \frac{\partial \phi}{\partial V}(\phi) \quad (5.13)$$

Cette fonction caractérise la réponse de la phase du neurone à une perturbation infinitésimale. En d'autres termes, elle mesure le retard ou l'avance du temps de

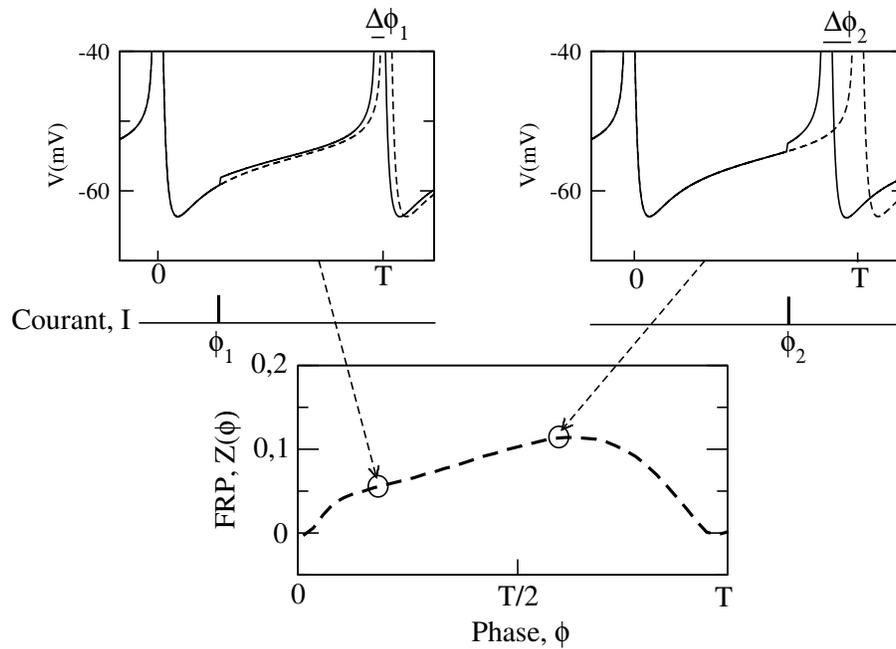


FIG. 5.2 – **La fonction de réponse des phases (FRP).** La FRP mesure la réponse de la phase du neurone ($\Delta\phi_1$ et $\Delta\phi_2$) à une perturbation infinitésimale du potentiel ΔV localisée à différentes phases (ϕ_1 et ϕ_2) du neurone (en haut). Des perturbations du neurone le long du cycle ($0 < \phi < T$) permettent de calculer la FRP définie mathématiquement par $Z(\phi) = \lim_{\Delta V \rightarrow 0} \frac{\Delta\phi}{\Delta V}(\phi)$ (en bas).

décharge induit par une impulsion brève de courant pour différentes valeurs de la phase du neurone entre 0 et T . Une mesure directe de la FRP consiste à comparer la phase asymptotique dans le cas non perturbé et dans le cas d'une perturbation infinitésimale du potentiel à différentes phases du neurone. La figure 5.2 illustre schématiquement la mesure directe de la FRP d'un neurone.

5.3.2 Modèles à une dimension

Dans le cas de modèles dont la seule variable est le potentiel, l'intégration de la dynamique permet parfois de déterminer l'expression du potentiel, $v(\phi)$ et de dériver une formule de la FRP en utilisant l'équation 5.13. Par exemple, la FRP du modèle IDQ (voir section 4.2) :

$$Z_{IDQ}(\phi) = \frac{f}{I - I_C} \cos^2 \left(\frac{t\sqrt{A(I - I_C)}}{\tau_m} + \tan^{-1} \left(\frac{V_R - V_S}{\sqrt{(I - I_C)/A}} \right) \right) \quad (5.14)$$

La FRP du modèle IDQ est une fonction monomodale et positive (Fig. 5.3A, à droite), dont la position du pic est contrôlée par le paramètre V_S : la FRP du modèle IDQ présente un pic à gauche ou à droite selon que V_S est, respectivement, proche de V_R ou de V_T . Par contre, la FRP du modèle IDL est une fonction exponentielle strictement croissante et positive (Fig. 5.3A, gauche) (Hansel *et al.*, 1995)

5.3.3 Modèles à conductances

La méthode pour évaluer la FRP d'un modèle à conductances consiste à calculer numériquement la fonction Z (Eq. 5.13). Une alternative à la méthode numérique consiste à résoudre le système adjoint (Ermentrout et Kopell, 1991) :

$$\frac{dZ(t)}{dt} = -DF^T(\mathbf{X}_0(t))Z(t) \quad (5.15)$$

avec la condition de normalisation $\sum_j Z_j(0)F_j(\mathbf{X}_0) = 1$. Pour utiliser cette méthode, il faut calculer le jacobien de la matrice transposée de F le long du cycle limite et intégrer le système adjoint présenté ci-dessus. Cette procédure est automatisée dans le logiciel XPP (Ermentrout, 2002).

Dans les modèles à conductances, la FRP dépend des nombreux courants qui sont susceptibles de modifier la dynamique *sous-seuil* et de changer les propriétés de réponse du neurone. Par exemple, le courant sodique persistant tend à augmenter l'excitabilité après un potentiel d'action, tandis qu'un courant potassique lent la réduit et peut retarder l'émission des potentiels d'action. Cela se traduit par un changement de la forme de la FRP, avec un pic positif ou négatif à gauche, comme l'illustre la figure 5.3B. De manière générale, le courant sodium standard

contrôle la dynamique du potentiel de membrane près du seuil de décharge. En revanche, les autres courants, qui sont lents ou actifs à *bas-seuil*, dominent la dynamique du potentiel de membrane loin du seuil de décharge. Selon qu'ils dépolarisent (courants entrants) ou hyperpolarisent (courants sortants) le neurone, ces courants diminueront ou augmenteront l'excitabilité dans la région qui suit le potentiel d'action. Il est à noter que les FRPs qui présentent une région négative après un potentiel d'action sont généralement associées à des neurones de type II.

5.3.4 Neurones réels

Pour estimer la FRP du neurone expérimentalement, la méthode directe, qui consiste à mesurer la modification du temps de décharge induit par une impulsion de courant, est difficile à appliquer. La présence de variabilité dans la décharge du neurone nécessite que la charge de l'impulsion de courant soit grande; la mesure qui en résulte n'est pas rigoureusement équivalente à la mesure de la FRP (Reyes *et al.*, 1993). Une méthode exacte consiste à estimer le noyau de Wiener du premier ordre en mesurant la corrélation statistique entre un signal d'entrée bruité et l'émission d'un potentiel d'action (Poliakov *et al.*, 1997) :

$$Z(\tau) = f P^{-1} \left(\sum_{i=0}^N w(t_i - \tau) / N \right) \quad (5.16)$$

avec f la fréquence moyenne, w la valeur du courant d'entrée et P la puissance du bruit blanc.

5.4 Synchronisation d'une paire de neurones faiblement couplés

On considère le cas de deux neurones faiblement couplés. La méthode de réduction au modèle de phase permet d'écrire la dynamique des phases ϕ_1 et ϕ_2 des deux neurones sous la forme des deux équations couplées :

$$\frac{d\phi_1}{dt} = 1 + \Gamma(\phi_1 - \phi_2) + \eta_1(t) \quad (5.17)$$

$$\frac{d\phi_2}{dt} = 1 + \Gamma(\phi_2 - \phi_1) + \eta_2(t) \quad (5.18)$$

Le décalage de phase entre les neurones, $\Delta = \phi_1 - \phi_2$, satisfait l'équation de Langevin :

$$\frac{d\Delta}{dt} = \Gamma_-(\Delta) + \eta(t) \quad (5.19)$$

où $\eta(t) = \eta_1(t) - \eta_2(t)$ et $\Gamma_-(\Delta) \equiv (\Gamma(\Delta) - \Gamma(-\Delta))$.

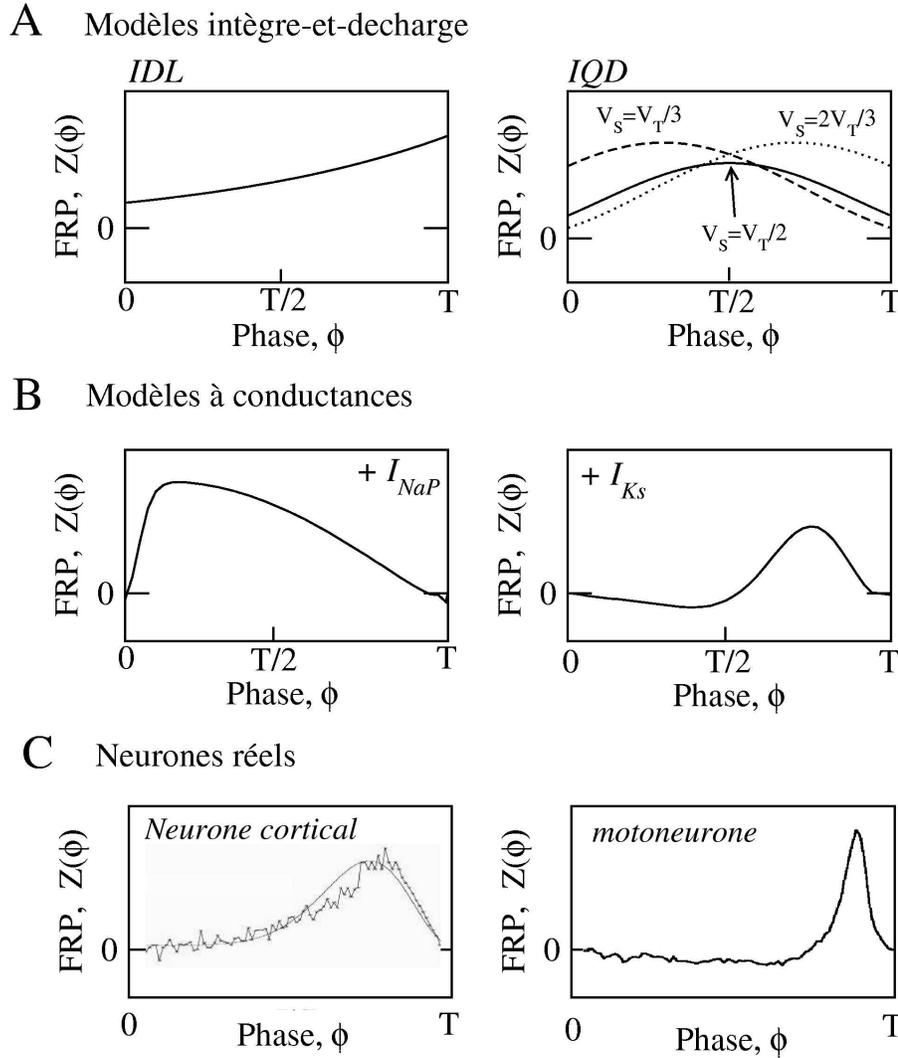


FIG. 5.3 – **Exemples de FRP de neurones.** **A:** La FRP est une fonction exponentielle strictement croissante et positive pour le modèle IDL et une fonction cosinus au carré, positive et dont la position du pic dépend de V_S pour le modèle IQD. **B:** La FRP dépend des courants intrinsèques pour les modèles à conductances : la FRP du modèle avec un courant sodique persistant (I_{NaP}) est positive et présente un pic à gauche tandis que la FRP du modèle avec un courant potassique lent (I_{Ks}) possède une région négative à gauche (une impulsion positive de courant retarde la décharge du potentiel d'action suivant). **C:** La FRP d'un neurone cortical RS calculé par la méthode directe (d'après Reyes et al., 1993) et celle d'un motoneurone calculée par la méthode d'injection de bruit blanc (d'après Poliakov et al., 1997).

5.4.1 Sans bruit

En absence de bruit, deux neurones identiques présentent entre eux, après un certain temps, un décalage de phase stationnaire (Hansel *et al.*, 1993, 1995; van Vreeswick *et al.*, 1994). Δ est une solution du système si $d\Delta/dt = 0$, c'est-à-dire si la condition suivante est satisfaite :

$$\Gamma_-(\Delta) = 0 \quad (5.20)$$

A cause de la symétrie du système et de la périodicité de la fonction Γ_- , il y a toujours deux solutions à cette équation. L'une est la solution en phase, $\Delta = 0$, et l'autre est la solution en antiphase, $\Delta = T/2$. Une autre solution, $0 < \Delta < T/2$, peut aussi exister. Cependant, seules les solutions stables seront atteintes après un certain temps. En linéarisant l'équation 5.19 autour des solutions, la condition de stabilité est donnée par :

$$\frac{d\Gamma_-}{d\phi}(\Delta) = \Gamma'(\Delta) = \int_0^T Z(u)I'(u - \Delta)du < 0 \quad (5.21)$$

5.4.2 En présence de bruit

Considérons à présent un bruit $\eta(t)$ égal à la différence entre deux bruits gaussiens, de moyenne nulle et de déviation standard $\sqrt{2}\sigma_\phi$. La distribution de probabilité des décalages de phase Δ , $P(\Delta, t)$, satisfait une équation de Fokker-Planck (van Kampen 1981) :

$$\frac{\partial P(\Delta, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial \Delta}[\Gamma_-(\Delta) P(\Delta, t)] + \sigma_\phi^2 \frac{\partial^2}{\partial \Delta^2} P(\Delta, t) \quad (5.22)$$

La solution stationnaire de la distribution, $P_0(\Delta)$, peut être calculée en résolvant l'équation avec la contrainte $\frac{\partial P_0(\Delta)}{\partial t} = 0$. Il en résulte :

$$P_0(\Delta) = e^{g(\Delta)} [A \int_0^\Delta e^{-g(\Delta')} d\Delta' + B] \quad (5.23)$$

où :

$$g(\Delta) = \int_0^\Delta \frac{\Gamma_-(\Delta')}{\sigma_\phi^2} d\Delta' \quad (5.24)$$

A et B sont deux constantes d'intégration déterminées par la périodicité P_0 ($P_0(0) = P_0(T)$) et la normalisation $\int_0^T P_0(\Delta) d\Delta = 1$:

$$P_0(\Delta) = \frac{e^{g(\Delta)}}{\int_0^T e^{g(\Delta')} d\Delta'} \quad (5.25)$$

La distribution stationnaire de probabilité des décalages de phase, $P_0(\Delta)$, est équivalente, dans la limite de faible bruit et de faible couplage, à la mesure de

CC (Eq. 5.1) : $P_0(\tau) = C(\tau)$. Le calcul théorique de CCs d'une paire de neurones couplés qui émettent des potentiels d'action est un problème difficile. Il est donc possible dans la limite de faible couplage de dériver une expression pour la CC d'une paire de neurones et de relier cette expression à la fonction d'interaction Γ et donc indirectement à la FRP.

Dans la formule de la CC obtenue ci-dessus (Eq. 5.25), il faut signaler que la variance du bruit σ_ϕ^2 et la force de couplage g interviennent par leur rapport. Il est également possible de mettre en relation la forme locale de la CC avec la stabilité des solutions du système sans bruit : la CC a un extrémum en Δ si $\Gamma_-(\Delta) = 0$; c'est un maximum si $\Gamma'(\Delta) < 0$ ou un minimum si $\Gamma'(\Delta) > 0$. Pour un bruit suffisamment faible, la forme de la CC autour de ces extrémums est une fonction gaussienne.

5.5 Synchronisation dans les grands réseaux faiblement couplés

Dans la section précédente, la méthode de réduction à un modèle de phase a permis de dégager des conditions générales pour la synchronisation de deux neurones couplés en absence ou en présence de bruit stochastique. Il est possible d'utiliser la même méthode dans le cas de grands réseaux. En particulier, la stabilité des états asynchrones (où les valeurs moyennes du réseau sont stationnaires) peut être calculée aussi en présence de bruit sur la phase du neurone. On définit une densité de probabilité $\rho(\phi, t)$ qui représente la fraction d'oscillateurs qui ont une phase donnée à un temps donné. Cette quantité évolue selon une équation de Fokker-Planck :

$$\frac{\partial \rho(\phi, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial \phi} (v(\phi, t) \rho(\phi, t)) + \sigma_\phi^2 \frac{\partial^2 \rho(\phi, t)}{\partial^2 \phi} \quad (5.26)$$

avec $v(\phi, t) = 1 + \int_0^T \Gamma(\phi - \phi') \rho(\phi', t) d\phi'$.

Cette équation a une solution stationnaire triviale, $\rho(\phi, t) = N/T$, qui correspond à un état asynchrone. La stabilité de l'état asynchrone peut être analysée en linéarisant autour de la solution asynchrone, $\rho(\phi, t) = \rho_0 + \delta\rho(\phi, t)$ avec $\rho_0 = N/T$. $\Gamma(\phi)$ et $\delta\rho(\phi, t)$, sont des fonctions T -périodiques de ϕ . On peut ainsi définir leur composantes de Fourier :

$$\Gamma_n = \frac{1}{T} \int_0^T \Gamma(\phi) e^{2\pi i n \phi / T} d\phi \quad (5.27)$$

$$\delta\rho_n(t) = \frac{1}{T} \int_0^T \delta\rho(\phi, t) e^{2\pi i n \phi / T} d\phi \quad (5.28)$$

L'équation de Fokker-Planck pour de faibles déviations autour de l'état asynchrone devient, en terme de mode de Fourier :

$$\frac{d\delta\rho_n(t)}{dt} = 2\pi i n / T (1 + N\Gamma_0 + N\Gamma_n) \delta\rho_n(t) - (2\pi n \sigma_\phi / T)^2 \delta\rho_n(t) \quad (5.29)$$

La déviation $\delta\rho_n(t)$ se comporte comme $\delta\tilde{\rho}_n e^{\lambda_n t}$ avec

$$\lambda_n = \frac{2\pi i n}{T} (1 + N\Gamma_0 + N\Gamma_n) - (2\pi n \sigma_\phi / T)^2 \quad (5.30)$$

L'état asynchrone est stable si, pour tout n :

$$\Re(\lambda_n) \propto -\Im(\Gamma_n) - 2\pi n \sigma_\phi^2 / T < 0 \quad (5.31)$$

où le deuxième terme, qui correspond à la contribution du bruit, stabilise l'état asynchrone. L'état asynchrone est instable s'il existe n tel que $\Re(\lambda_n) > 0$. Si $n > 1$, l'état asynchrone se déstabilise dans un mode de Fourier n , ce qui signifie que n amas apparaissent lors de la déstabilisation.

Chapitre 6

Résultats

Les résultats obtenus au cours du travail de thèse sont présentés ici de manière synthétique et se décomposent en deux parties. La première partie présente les résultats généraux concernant la synchronisation pour des neurones IDQ et s'intéresse aux implications de ces résultats pour des modèles à conductances. La seconde partie étudie l'effet de la combinaison entre des synapses électriques et inhibitrices. Nous avons démontré l'existence de deux régimes qualitativement différents : (i) un régime de faible couplage où la combinaison est linéaire et (ii) un régime de fort couplage où les synapses électriques et inhibitrices agissent en synergie.

Les résultats détaillés du travail sont décrits dans deux articles et en annexe; l'article 1 rend compte de la plupart des résultats concernant la synchronisation des neurones par les synapses électriques; l'article 2 traite de l'effet de la combinaison de synapses électriques et inhibitrices sur la synchronisation neuronale.

6.1 Rôle des propriétés d'excitabilité neuronales

6.1.1 Résultats analytiques avec le modèle IDQ

Pour étudier la synchronisation de neurones couplés par des synapses électriques, nous avons appliqué la méthode de réduction à un modèle phase (section 5.2) au modèle IDQ (section 4.1.2). Dans ce modèle, la FRP dépend du paramètre V_S . Lorsque $V_S < (V_T - V_R)/2$, la FRP présente un pic à gauche; elle présente un pic à droite dans le cas contraire (Fig. 5.3A). La simplicité du modèle IDQ permet d'obtenir des formules analytiques dans le cas où les synapses électriques synchronisent ou, à l'inverse, désynchronisent. L'étude analytique a été faite parallèlement pour deux neurones et pour un grand système de neurones à partir des méthodes détaillées dans les sections 5.4 et 5.5.

Deux neurones

La dynamique de deux neurones qui interagissent symétriquement et faiblement possède deux points fixes triviaux en absence de bruit : les deux neurones sont soit en phase ($\Delta = 0$) soit en antiphase ($\Delta = T/2$). Chacune de ces solutions est stable si la dérivée de la fonction d'interaction en Δ est négative (Eq. 5.21). En présence de bruit, la solution stationnaire correspond à une certaine densité de probabilité des décalages de phase qui est équivalente à une mesure de CCs. Nous avons établi une expression générale pour les CCs où il apparaît que le signe de la dérivée de la fonction $\Gamma(\Delta)$ indique la présence d'un pic ou d'un creux local en Δ de la CC (Voir Eq. 5.25).

Pour les synapses électriques, la dérivée de la fonction d'interaction s'obtient en combinant les équations 4.11 et 5.21. La CC présente un pic en Δ en phase ($\Delta = 0$) ou en antiphase ($T/2$) si :

$$\Gamma'(\Delta) = \frac{g_{gap}}{T} \int_0^T Z(u) V'(u - \Delta) du < 0 \quad (6.1)$$

Le potentiel d'action étant décrit par un fonction de Dirac (Eq. 4.7), il est possible de décomposer cette équation selon trois composantes (voir l'annexe de l'article 1) :

$$\Gamma'(\Delta) = g_{gap} \left(\underbrace{f \theta Z'(\Delta)}_{1. \text{potentiel d'action}} + \underbrace{(V_T - V_r) Z(\Delta)}_{2. \text{repolarisation}} - \underbrace{\frac{1}{T} \int_0^T Z(u) v'(u + \Delta) du}_{3. \text{sous-seuil}} \right) \quad (6.2)$$

Les trois termes représentent les effets respectifs du potentiel d'action, de la repolarisation et de l'interaction *sous-seuil* :

1. L'effet du potentiel d'action est le produit de la dérivée de la FRP en Δ , de la fréquence et de la taille du potentiel d'action. Si la dérivé de la FRP en $T/2$ est négative, ce terme contribue à l'augmentation de la CC en antiphase.
2. L'effet de la repolarisation est proportionnel à la valeur de la FRP en Δ .
3. L'effet de l'interaction *sous-seuil* est donné par la convolution entre la FRP et la dérivée du potentiel *sous-seuil*. Cette dernière contribution est toujours positive si $\Delta = 0$ et tend donc à stabiliser l'état synchrone.

La contribution du potentiel d'action est proportionnelle à f , ce qui signifie qu'elle est dominante dans la limite des fréquences élevée ($f \rightarrow \infty$) et négligeable dans la limite des fréquences basses ($f \rightarrow 0$).

La fonction d'interaction Γ est calculée pour le modèle IDQ à partir des équations 4.10 et 5.14. Les résultats sur la synchronisation de neurones IDQ

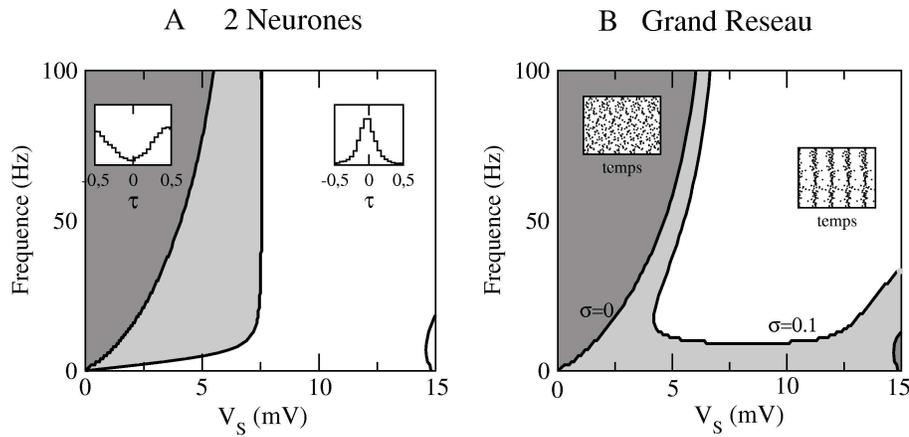


FIG. 6.1 – **Synchronisation de neurones IDQ électriquement couplés.** **A:** Le diagramme de phase indique l'existence de pic ou de creux de la CC d'une paire de neurones en 0 ou en $T/2$. Gris foncé : pic en $T/2$ et creux en 0. Gris clair : creux en 0 et $T/2$. Blanc : pic en 0 et creux en $T/2$. **B:** Le diagramme de phase représente les lignes d'instabilité du mode $n = 1$ de l'état asynchrone d'un grand réseau pour différentes valeurs du bruit. Gris foncé : région des paramètres pour laquelle l'état asynchrone est stable sans bruit. Gris clair : l'état asynchrone instable en absence de bruit devient stable en présence de bruit. Blanc : l'état asynchrone est instable même en présence de bruit ce qui entraîne l'émergence de synchronisation.

couplés par les synapses électriques sont résumés dans le diagramme de phase de la figure 6.1A. La position du pic de la CC en présence de bruit dépend du paramètre V_S et de la fréquence :

- Si V_S est suffisamment petit, la CC présente un pic en antiphase et un creux en phase du fait que la dérivée de la FRP en $T/2$ est négative : les neurones tendent à décharger en antiphase.
- Si V_S est suffisamment grand, la CC présente un creux en antiphase du fait que la dérivée de la FRP en $T/2$ est positive : les neurones tendent à décharger de manière synchrone.
- Entre ces deux régions, la CC présente un pic compris entre 0 et $T/2$: les neurones tendent à décharger avec un décalage de phase intermédiaire.
- Si V_S est très grand et la fréquence faible, la CC présente deux pics, l'un en phase et l'autre en antiphase.

Grands réseaux

Nous avons étudié la stabilité de l'état asynchrone de grands réseaux de neurones couplés par des synapses électrique à partir des méthodes de la section 5.4. La condition de stabilité de l'état asynchrone (Eq. 5.31) appliquée au cas des synapses électriques (Eq. 5.11) donne :

$$\Re(\lambda_n^{gap}) = \underbrace{-G_{gap} f \theta \Im(Z_n)}_{1. \text{potentiel d'action}} - \underbrace{G_{gap} \Im(Z_n v_{-n})}_{2. \text{repolarisation+sous-seuil}} - \underbrace{2\pi n/T \sigma_V^2 Z_0^2}_{3. \text{bruit}} < 0 \quad (6.3)$$

où Z_n et V_n sont les modes de Fourier de la FRP et du potentiel.

1. Le premier terme de l'équation 6.3 représente la contribution de la transmission du potentiel d'action à la stabilité de l'état asynchrone. Il est proportionnel au n -ième mode de Fourier impair de la FRP. Dans le cas où $n = 1$, la contribution associée à une FRP avec un pic à gauche sera négative et stabilisera l'état asynchrone; réciproquement, la contribution associée à une FRP avec un pic à droite sera positive et déstabilisera l'état asynchrone. Dans la limite $f \rightarrow \infty$, l'effet du potentiel d'action est dominant.
2. Le second terme correspond à la contribution de la transmission du potentiel *sous-seuil*, incluant l'effet de la repolarisation.
3. Le troisième terme représente la contribution du bruit. Il est négatif ce qui signifie qu'il stabilise l'état asynchrone, en particulier pour les modes n élevés d'instabilité qui correspondent à l'apparition de n groupes de neurones synchronisés.

Le diagramme de phase de la figure 6.1B, obtenu à partir de l'équation 6.3, montre les domaines de stabilité et d'instabilité de l'état asynchrone en fonction de V_S et de la fréquence, en absence et en présence de bruit :

- L'état asynchrone est stable si le paramètre V_S est suffisamment faible. La FRP présente alors un pic dans sa première moitié. Le premier mode de l'état asynchrone se déstabilise lorsque V_S augmente. Lorsque V_S est très grand et la fréquence suffisamment petite, l'état asynchrone se déstabilise pour des modes $n > 1$ entraînant l'apparition de n groupes de neurones synchronisés.
- En présence de bruit, le domaine de stabilité de l'état asynchrone s'étend. L'effet des paramètres V_S et de la fréquence pour une certaine valeur de bruit peut être non-monotone, avec un état asynchrone qui se déstabilise puis se restabilise (réentrance).

Relation entre la forme de la FRP et les propriétés de synchronisation

L'étude de la stabilité de l'état asynchrone dans un système de deux neurones et d'un grand nombre de neurones a permis de mettre en évidence une relation entre les propriétés de synchronisation de neurones couplés par des synapses électriques et les propriétés de la FRP de ces neurones. Il a été possible de dissocier les contributions de l'interaction *au dessus du seuil* où les synapses électriques transmettent le potentiel d'action, de celles de l'interaction *sous-seuil*. L'effet sur la synchronisation neuronale de la transmission instantanée des potentiels d'action dépend de manière très simple de la FRP, à savoir : (i) du signe de la dérivée de la FRP en $T/2$ dans le cas des deux neurones; (ii) du signe de la convolution de la FRP avec une fonction sinusoidale dans le cas du grand réseau. Pour des FRPs monotones positives, ces deux conditions sont généralement reliées puisque le signe de la dérivée est corrélé à la position du pic de la FRP : un pic à gauche de la FRP est associé à une dérivée négative en $T/2$, et réciproquement, à une dérivée positive pour un pic à droite de la FRP.

6.1.2 Résultats numériques pour des modèles à conductances

Effet des conductances actives et passives de la membrane

La forme de la FRP d'un modèle de neurone à conductances est déterminée par les conductances passives et actives de la membrane. Ces conductances jouent un rôle sur la FRP similaire à celui du paramètre V_S dans les modèles IDQ. A partir des résultats obtenus dans le modèle IDQ, Il est donc possible de prédire comment les propriétés de synchronisation dépendent des conductances (Fig. 6.2). A partir de simulations numériques, j'ai pu ainsi mettre en évidence plusieurs effets importants :

- En absence de courants potassiques lents et sodiques persistants, le modèle à conductances *standard* que j'ai utilisé possède une FRP avec un pic légèrement décalé sur la droite. La théorie du modèle IDQ prédit que les synapses électriques entre les neurones tendent à les synchroniser (Fig. 6.2A).
- La présence d'un courant I_{Ks} dans le neurone (Fig. 6.2B) entraîne une diminution de la *FRP* après le potentiel d'action et accentue le pic à droite. Cela a pour conséquence d'augmenter le niveau de synchronisation aussi bien dans le cas de deux neurones que celui du grand réseau (figure 6.2B comparé à la figure 6.2A) en accord avec la théorie du modèle IDQ.
- En revanche, la présence de courants sodiques persistants I_{NaP} (Fig. 6.2C) augmente l'excitabilité après un potentiel d'action et déplace le

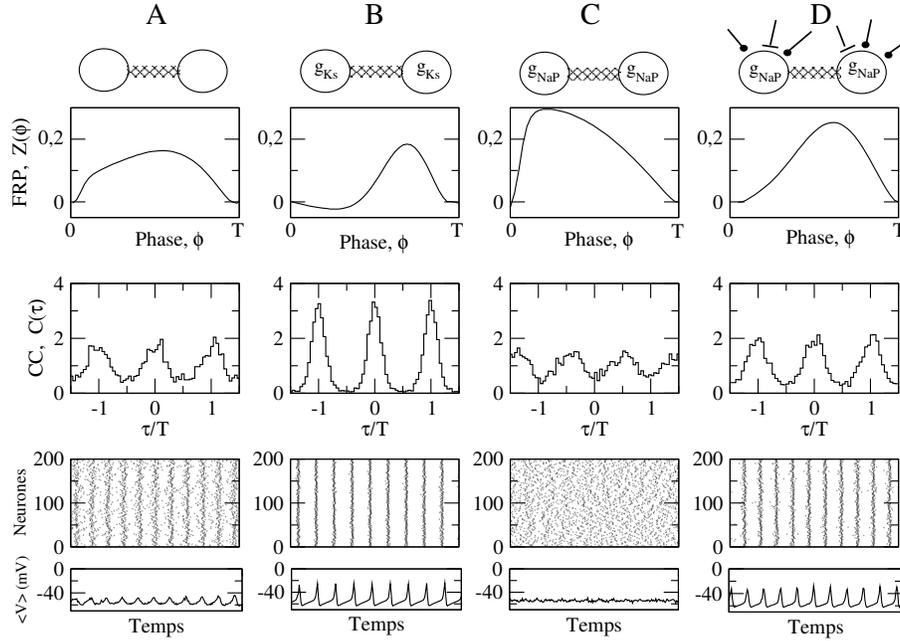


FIG. 6.2 – **La synchronisation dépend des conductances du neurone.** La présence de différents courants d'un modèle à conductances modifie la forme de la FRP du neurone (en haut) et la synchronisation neuronale, mesurée par une CC dans le cas d'une paire de neurones (au centre) ou par un raster-plot et le potentiel moyen dans le cas d'un réseau (en bas). Les paramètres utilisés dans les simulations sont: $g_{gap} = 0,005 \text{ mS/cm}^2$, $f \approx 50 \text{ Hz}$ (en ajustant le courant extérieur) et $\sigma = 0,3 \text{ mV/ms}^{1/2}$. **A:** Dans le modèle standard ($g_{Ks} = g_{NaP} = 0$), la FRP présente un pic à droite et les synapses électriques favorisent la synchronisation. **B:** L'addition d'un courant potassique lent ($g_{Ks} = 0,4 \text{ mS/cm}^2$), qui diminue la partie gauche de la FRP, augmente le degré de synchronisation. **C:** La présence d'un courant sodium persistant ($g_{NaP} = 0,4 \text{ mS/cm}^2$), qui déplace le pic de la FRP vers la gauche, conduit les neurones à décharger en antiphase dans le cas d'une paire de neurones (au centre) et de manière asynchrone dans le cas du réseau (en bas). **D:** L'augmentation de la conductance d'entrée dans le modèle utilisé dans la figure C, par exemple par l'augmentation des conductances synaptiques, est associée à un pic de la FRP à droite et favorise à nouveau la synchronisation.

pic de la FRP à gauche. Les synapses électriques s'opposent alors à la synchronisation des neurones qui se mettent à décharger en antiphase comme pour le modèle IDQ à faible V_S .

- Les changements de la conductance d'entrée définie par la somme des conductances de fuite et synaptiques, peuvent aussi altérer l'excitabilité du neurone. La figure 6.2D montre en effet que l'augmentation de la conductance d'entrée d'un neurone déplace le pic de la FRP de la gauche vers la droite ce qui a pour effet de favoriser à nouveau la synchronisation des neurones (modèle IDQ à grand V_S).

Effet de la morphologie du neurone

La dynamique dendritique peut également influencer sur les propriétés d'excitabilité d'un neurone et modifier la forme de sa FRP. Pour tester cette hypothèse, j'ai utilisé un modèle comprenant un compartiments somatique et un compartiment dendritique. J'ai étudié comment le compartiment dendritique modifiait les propriétés de synchronisation par les synapses électriques en changeant les propriétés de la FRP :

- **Réverbération dendritique.** La prise en compte d'un compartiment dendritique dans le modèle neuronal modifie les propriétés de synchronisation bien que les synapses restent situées sur le soma. Un exemple est présenté dans la figure 6.3B, où l'on observe que l'amplitude du pic de la CC est réduite. Ceci est dû à des effets de réverbération entre la dendrite et le soma qui modifient la FRP du neurone : les échos d'une première perturbation du soma reviennent après un certain délai et avec une amplitude plus faible.
- **Filtrage dendritique.** L'effet sur la synchronisation est plus important lorsque les synapses électriques couplent les compartiments dendritiques des deux neurones (Fig. 6.3C). Les neurones tendent alors à décharger en antiphase. L'effet du filtrage dendritique est associé au déplacement du pic de la FRP vers la gauche.

6.1.3 Au-delà du faible couplage

Les résultats analytiques de l'équation 6.2 et 6.3 ont été obtenus dans la limite d'un couplage faible. Des simulations numériques utilisant des valeurs de conductance unitaire synaptique réalistes de $0,005 \text{ mS/cm}^2$ (Amitai *et al.*, 2002) montrent un bon accord avec les prédictions dans la limite de couplage faible. Nous nous attendons néanmoins que déviations significatives apparaissent pour de valeurs suffisamment importantes du couplage. Cette prédiction a été confirmée grâce à une étude analytique de la stabilité de l'état asynchrone par des méthodes

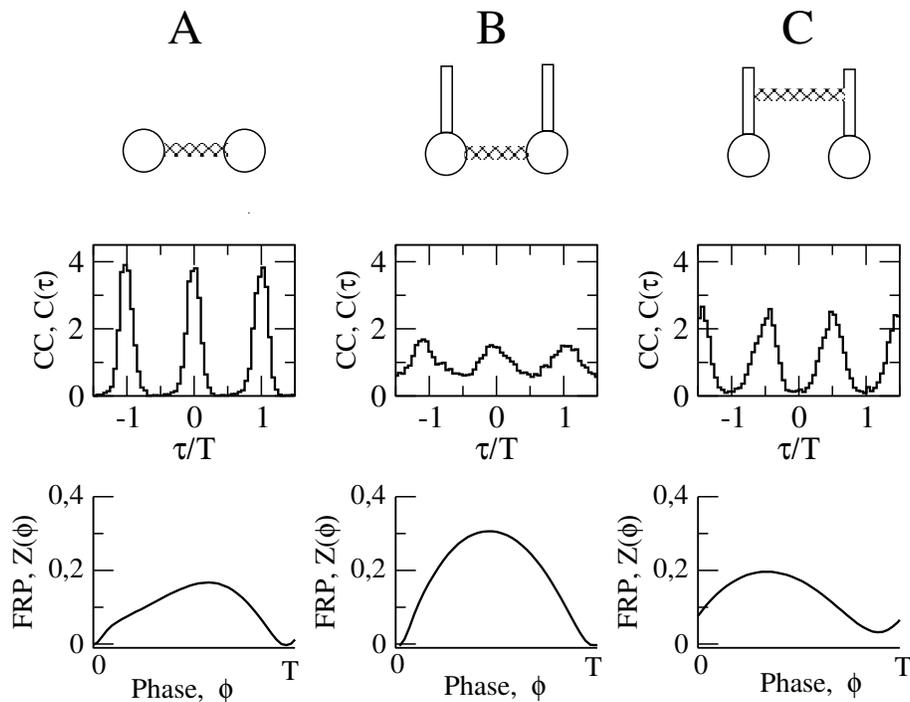


FIG. 6.3 – La synchronisation dépend de la morphologie du neurone. Paramètres utilisés dans les simulations : $\sigma = 0,1 \text{ mV/ms}^{1/2}$, $f \approx 50 \text{ Hz}$ (en ajustant le courant extérieur). **A** : Modèle à conductances standard à un compartiment, avec les synapses électriques ($g_{gap} = 0,005 \text{ mS/cm}^2$) situées sur le soma : les neurones tendent à décharger en phase (en haut) parce que le pic de la FRP est décalé vers la droite (en bas). **B** : Modèle à deux compartiments, avec les synapses électriques sur le soma ($g_{gap} = 0,005 \text{ mS/cm}^2$) : les neurones sont faiblement synchronisés (en haut) parce que la FRP présente un pic au centre (en bas). **C** : Modèle à deux compartiments, avec les synapses électriques sur les dendrites ($g_{gap} = 0,02 \text{ mS/cm}^2$) : le filtrage dendritique déplace le pic de la FRP vers la gauche (en bas) et fait décharger les neurones en antiphase (en haut).

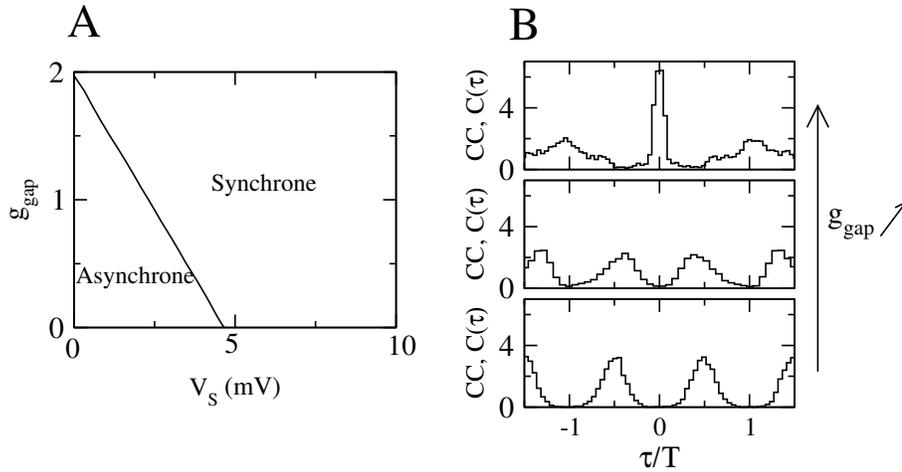


FIG. 6.4 – **Au-delà du faible couplage.** **A:** Le diagramme de phase calculé à partir de l'équation spectrale 7.16 de l'appendice B montre comment l'augmentation du couplage électrique déstabilise l'état asynchrone d'un réseau de neurones IDQ ($f = 50$ Hz). **B:** Les CCs mesurées à partir de simulations d'un modèle à conductances ($g_{NaP} = 0,4$ mS/cm², $f \approx 50$ Hz) montrent aussi comment le pic en antiphase laisse la place à un pic en phase lorsque le couplage électrique augmente (de bas en haut: $g_{gap} = 0,01$ mS/cm², $g_{gap} = 0,04$ mS/cm², $g_{gap} = 0,06$ mS/cm²). La variance du bruit augmente proportionnellement à la conductance synaptique ($\sigma = 0,1$ mV/ms^{1/2} pour $g_{gap} = 0,02$ mS/cm²).

décrites dans l'appendice B. Le diagramme de phase de la figure 6.4A montre comment l'état asynchrone se déstabilise pour de petites valeurs de V_S lorsque le couplage augmente. On constate que l'effet de V_S persiste mais que la région à faible V_S où l'état asynchrone est stable rétrécit quand le couplage augmente.

Des simulations numériques d'une paire de neurones confirment que l'augmentation du couplage électrique provoque l'apparition de synchronisation de façon systématique comme cela est illustré dans la figure 6.4B. Lorsque le couplage est suffisamment faible, la CC montre un pic en antiphase due à la présence d'un courant sodique persistant. La forme de la CC montre un changement qualitatif avec un pic marqué en phase lorsque la conductance synaptique atteint $0,06 \text{ mS/cm}^2$, ce qui correspond à un coefficient de couplage de 0,3 et des potentiels post-synaptiques d'une amplitude de 2,5 mV.

6.2 Combinaison des synapses électriques et inhibitrices

Il a été décrit dans l'introduction (section 2.4) que des synapses électriques et des synapses inhibitrices coexistent entre les neurones inhibiteurs GABAergiques dans de nombreuses régions cérébrales. Dans cette section, nous résumons les résultats que nous avons obtenus concernant les effets combinés de ces deux types d'interaction. Les résultats détaillés dans le cas d'une paire de neurones couplés sont présentés dans l'article 2.

6.2.1 Effet de la combinaison des synapses électriques et inhibitrices à faible couplage

Lorsque les deux types de synapses sont présentes, leurs courants synaptiques s'ajoutent. Si les couplages sont suffisamment faibles, on peut appliquer la méthode de réduction à un modèle de phase. La fonction d'interaction Γ_{dual} correspondante est égale à :

$$\Gamma_{dual} = \Gamma_{gap} + \Gamma_{inh} \quad (6.4)$$

où Γ_{gap} et Γ_{inh} sont les fonctions d'interaction associées respectivement au couplage électrique et inhibiteur. Quelles propriétés de synchronisation des neurones peut-on déduire à partir de l'équation 6.4?

Deux neurones

Dans le cas d'une paire de neurones et en absence de bruit, la condition de stabilité des états en phase ($\Delta = 0$) et en antiphase ($\Delta = T/2$) est donnée par :

$$\Gamma'_{dual}(\Delta) = \Gamma'_{gap}(\Delta) + \Gamma'_{inh}(\Delta) < 0 \quad (6.5)$$

Le fait que les fonctions d'interaction se somment a pour conséquence que la CC pour une interaction duale en présence de bruit est proportionnelle au produit des CCs associées à chaque interaction :

$$C_{dual}(\tau) = A C_{gap}(\tau) C_{inh}(\tau) \quad (6.6)$$

où A est un facteur de normalisation égal à $\int_0^T C_{gap}(\tau) C_{inh}(\tau) d\tau$.

Grands réseaux

Dans le cas d'un réseau, la stabilité de l'état asynchrone est déterminée par la condition :

$$\Re(\lambda_n^{dual}) = -\Im(\Gamma_n^{gap}) - \Im(\Gamma_n^{inh}) - 2\pi n\sigma_\phi^2/T < 0 \quad (6.7)$$

équivalente à :

$$\Re(\lambda_n^{dual}) = \Re(\lambda_n^{gap}) + \Re(\lambda_n^{inh}) + 2\pi n\sigma_\phi^2/T < 0 \quad (6.8)$$

$\Im(\Gamma_n^{gap})$ est donnée par l'équation 6.2 et $\Im(\Gamma_n^{inh})$ s'écrit en combinant les équations 5.11 et 4.16 :

$$\Im(\Gamma_n^{inh}) = g_{inh}/A \left[\left(\frac{1}{\tau_1 \tau_2} - (2n\pi/T)^2 \right) \Im(Z_n) - 2n\pi/T \left(\frac{1}{\tau_1} + \frac{1}{\tau_2} \right) \Re(Z_n) \right] \quad (6.9)$$

$$A = T\tau_1\tau_2 \left(\frac{1}{(\tau_1)^2} - (2n\pi/T)^2 \right) \left(\frac{1}{(\tau_2)^2} - (2n\pi/T)^2 \right) \quad (6.10)$$

On remarquera que, dans les limites $T \rightarrow \infty$ ou $\tau_1, \tau_2 \rightarrow 0$, la contribution des synapses inhibitrices à la stabilité de l'état asynchrone est proportionnelle à $g_{inh}\Im(Z_n)$ et entre donc en compétition avec la contribution de la transmission du potentiel d'action par les synapses électriques (Eq. 6.3) qui est proportionnelle à $g_{gap}\Im(Z_n)$.

Coopération et compétition entre les deux types de synapses

On peut prédire à partir des équations 6.6 et 6.8, qu'en fonction de la forme de la FRP, les deux interactions pourront exercer soit des effets opposés

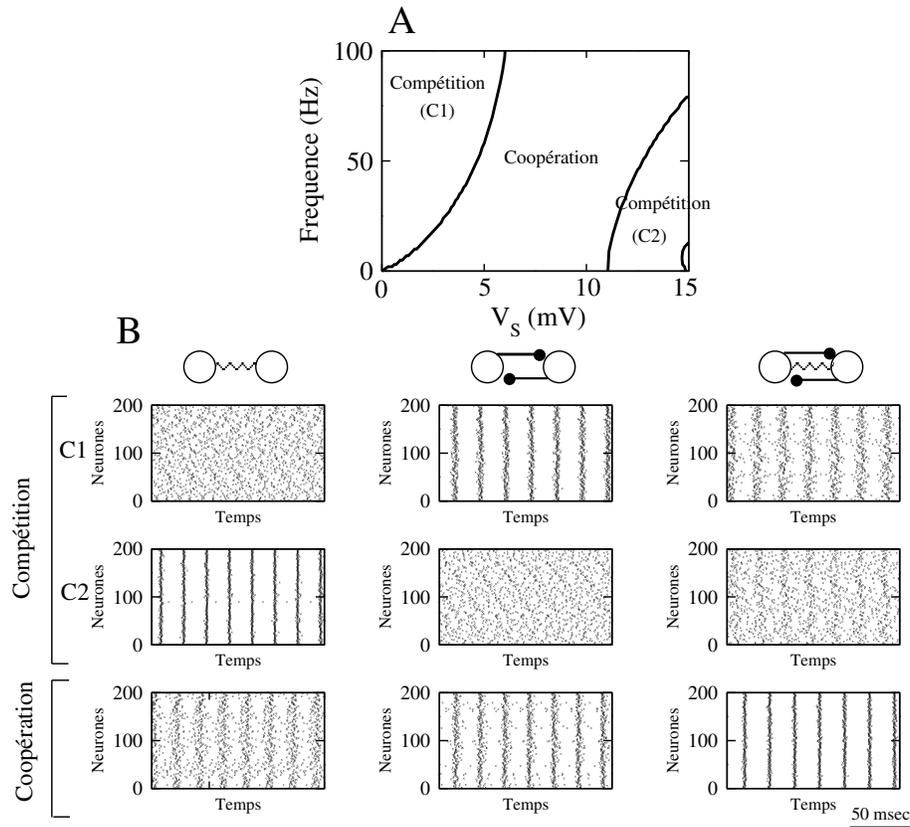


FIG. 6.5 – **Stabilité de l'état asynchrone dans un réseau de neurones IDQ faiblement couplés par des synapses électriques et inhibitrices.** **A:** Le diagramme de phase montre trois régions : une région correspondant au régime de coopération et deux régions C1 et C2 correspondent aux régimes de compétition (dans la région C1, les synapses électriques s'opposent à la synchronisation induite par les synapses inhibitrices tandis que, dans la région C2, les synapses inhibitrices s'opposent à la synchronisation induite par les synapses électriques). **B:** Raster-plots obtenus à partir de simulations numériques dans des réseaux de neurones IDQ couplés par des synapses électriques (diagrammes de gauche), par des synapses inhibitrices (diagrammes du centre), et par les deux types de synapses (diagrammes de droite). Ces résultats illustrent les deux régimes de compétition dans lesquels les synapses électriques réduisent la synchronisation due aux synapses inhibitrices (C1) et inversement (C2) ainsi que le régime de coopération.

(compétition), soit des effets dans la même direction pour promouvoir la synchronisation (coopération). La figure 6.5 montre ces différents régimes dans le cas d'un réseau de neurones IDQ :

- Si V_S est suffisamment petit et la fréquence suffisamment grande, les synapses électriques et inhibitrices ont des effets opposés, les synapses électriques réduisant la synchronisation induite par les synapses inhibitrices (région C1 de la figure 6.5A et exemple dans la figure 6.5B).
- Si V_S est suffisamment grand et la fréquence suffisamment petite, les synapses électriques et inhibitrices entrent également en compétition, les synapses inhibitrices réduisant la synchronisation induite par les synapses électriques (région C2 de la figure 6.5A et exemple dans la figure 6.5B).
- Dans la région intermédiaire, les deux types de synapses coopèrent puisque toutes deux favorisent la synchronisation (région intermédiaire de la figure 6.5A et exemple dans la figure 6.5B).

Les modèles à conductances présentent aussi ces différents régimes qui dépendent de la fréquence et des courants ioniques. Un exemple de compétition est illustré dans la figure 6.6 pour deux neurones et un grand réseau avec un modèle à conductances possédant un courant sodique persistant fort. En accord avec la théorie, les synapses électriques réduisent la synchronisation induite par les synapses inhibitrices parce que, seules, elles s'opposent à la synchronisation. Elles stabilisent l'état asynchrone dans le cas du réseau et réduisent le pic de la CC en 0 dans le cas d'une paire de neurones. Comme le prédit l'équation 6.6, la CC associée à l'interaction *duale* est égale au produit normalisé des CCs associées à chaque interaction séparément (diagramme de droite de la figure 6.6A).

Robustesse de la synchronisation dans le régime de coopération

La présence de bruit contribue à stabiliser l'état asynchrone en ajoutant un terme négatif à la valeur propre qui gouverne la stabilité cet état (Eq. 5.31). La figure 6.7 montre comment l'état asynchrone se stabilise en fonction du niveau de bruit pour différents valeurs de V_S . Pour des valeurs de V_S pour lesquelles les deux interactions coopèrent pour promouvoir la synchronisation, l'état asynchrone peut être instable en présence des deux interactions alors qu'il est stable pour chaque interaction séparément (région hachurée de la figure 6.7A). Cela signifie que, ensemble, les deux interactions peuvent compenser l'effet désynchronisant du bruit alors que, seules, elles en sont incapables (6.7B). Ainsi, la combinaison des deux types de synapses peut renforcer la robustesse de la synchronisation.

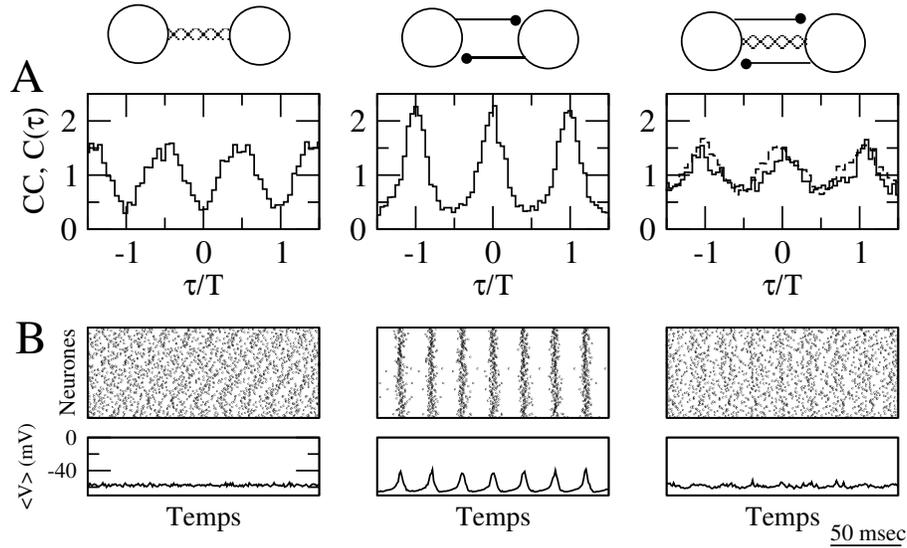


FIG. 6.6 – **Compétition des effets des synapses électriques et inhibitrices à faible couplage.** Simulations pour des modèles à conductances ($g_{NaP} = 0,4 \text{ mS/cm}^2$, $f \approx 50 \text{ Hz}$, $\sigma = 0,1 \text{ mV/ms}^{1/2}$) comparant la synchronisation en présence de synapses électriques (à gauche), de synapses inhibitrices (au centre) ou des deux (à droite). **A:** Dans le cas d'une paire de neurones, la CC associée aux synapses électriques seules ($g_{gap} = 0,005 \text{ mS/cm}^2$) présente un pic en antiphase tandis que la CC associée aux synapses inhibitrices ($g_{inh} = 0,02 \text{ mS/cm}^2$) possède un pic en phase. Lorsque les deux types de synapses sont combinés, la CC présente un pic de faible amplitude en phase comme le prédit le produit normalisé des CCs pour chaque interaction (trait tireté). **B:** Dans le cas d'un grand réseau, les synapses électriques ($g_{gap} = 0,001 \text{ mS/cm}^2$) détruisent la synchronisation induite par les synapses inhibitrices ($g_{inh} = 0,001 \text{ mS/cm}^2$).

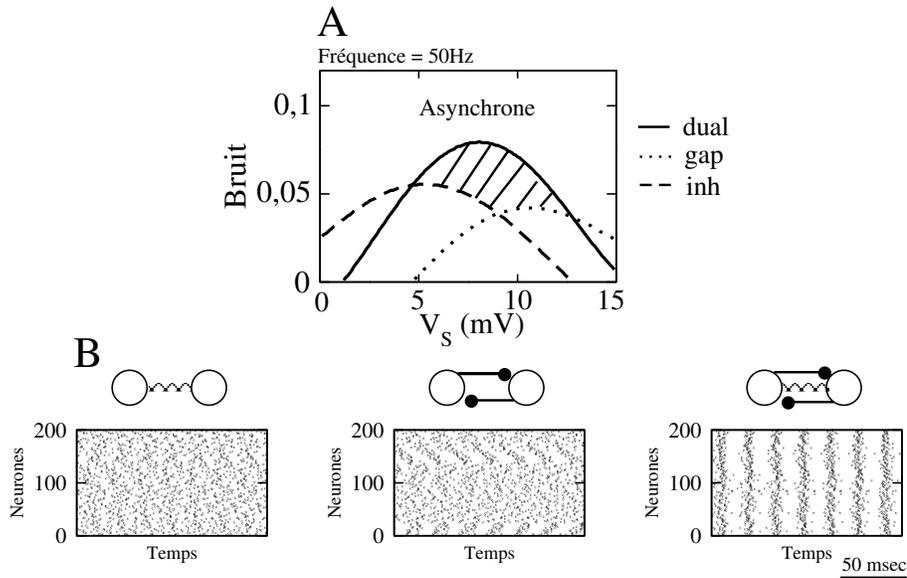


FIG. 6.7 – **Robustesse de la synchronisation de neurones IDQ faiblement couplés.** **A:** Le diagramme de phase montre l'effet du bruit sur la stabilité de l'état asynchrone d'un grand réseau. Pour des valeurs de V_S pour lesquelles les deux interactions déstabilisent l'état asynchrone en absence de bruit, la synchronisation est plus robuste au bruit lorsque les deux interactions sont présentes ensemble (région hachurée). **B:** Les raster-plots montrent un exemple où les deux types de synapses compensent l'effet désynchronisant du bruit (figure de droite) alors que, seules, elles n'en sont pas capables.

6.2.2 Effet de la combinaison de synapses électriques et inhibitrices au-delà du faible couplage

Effet de synergie des synapses électriques et inhibitrices

Au-delà du régime de faible couplage, les deux types de synapses combinent leurs effets de manière *non-linéaire* comme cela est illustré dans la figure 6.8 pour un modèle à conductances. Les conductances synaptiques sont quatre fois plus importantes que dans la figure 6.6. Pour ces valeurs de couplages qui restent modérées, les synapses électriques s'opposent à la synchronisation et les synapses inhibitrices la favorisent en accord avec la prédiction de la théorie de faible couplage. Cependant, lorsque les synapses électriques sont combinées avec des synapses inhibitrices, elles sont capables d'augmenter la synchronisation induite par les synapses inhibitrices, ce qui signifie qu'un effet de synergie se produit. La figure 6.8C montre que cette effet de synergie, qui n'est pas prédit par la théorie de faible couplage, nécessite des synapses inhibitrices suffisamment fortes. L'amplitude de l'effet dépend en revanche de la force du couplage électrique.

Cet effet de synergie contribue à renforcer la robustesse des états synchronisés dans les grands réseaux de neurones couplés par les deux types de synapses. Nous avons étudié la robustesse à trois différents types de bruit :

- Le bruit présent dans le courant extérieur (Eq. 4.2) reçu par le neurone dont la variance est égale à σ^2 .
- L'hétérogénéité du courant extérieur reçu par les neurones : le courant extérieur varie d'un neurone à l'autre selon une distribution homogène de variance ζ^2 .
- La connectivité aléatoire : les neurones reçoivent un nombre de synapses inhibitrices qui fluctuent autour d'un nombre moyen M_{inh} proportionnellement à $1/\sqrt{M_{inh}}$ dans la limite d'un grand nombre de neurones dans le réseau.

La figure 6.9 compare la robustesse de la synchronisation avec et sans synapses électriques à ces différents types de bruit. La figure 6.9A montre que le bruit présent dans la dynamique du neurone réduit la synchronisation puis stabilise l'état asynchrone pour une valeur critique $\sigma^c = 0,4 \text{ mV/ms}^{1/2}$ en absence de synapses électriques. La valeur σ^c augmente jusqu'à $0,8 \text{ mV/ms}^{1/2}$ en présence de synapses électriques, ce qui reflète une plus grande robustesse de la synchronisation contre le bruit. De manière similaire, les synapses électriques renforce la robustesse à l'hétérogénéité et aux fluctuations spatiales de la connectivité comme le montrent les figures 6.9B et 6.9C.

Ainsi, en présence de synapses inhibitrices suffisamment fortes, les synapses électriques peuvent renforcer la robustesse de la synchronisation en agissant en

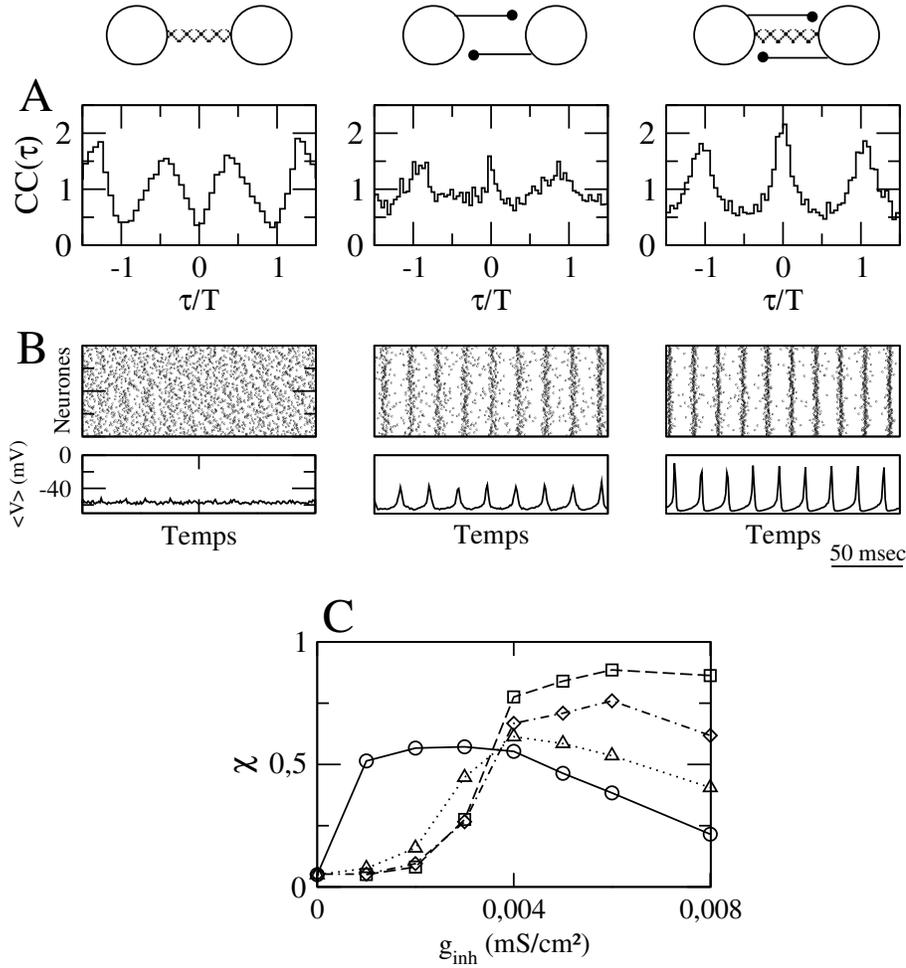


FIG. 6.8 – Synergie des effets des synapses électriques et inhibitrices à fort couplage. Simulations pour des modèles à conductances ($g_{NaP} = 0,4$ mS/cm², $f \approx 50$ Hz, $\sigma = 0,1$ mV/ms^{1/2}). **A**: Dans le cas d'une paire de neurones, les synapses électriques ($g_{gap} = 0,02$ mS/cm²), bien qu'associées à un pic de la CC en antiphase lorsqu'elles sont seules, augmentent l'amplitude du pic en phase en présence de synapses inhibitrices ($g_{inh} = 0,08$ mS/cm²). **B**: Dans le cas d'un grand réseau, les synapses électriques ($g_{gap} = 0,004$ mS/cm²), bien que stabilisant l'état asynchrone lorsqu'elles sont seules, augmentent la synchronisation induite par les synapses inhibitrices ($g_{inh} = 0,004$ mS/cm²). **C**: L'effet de synergie dans le grand réseau n'apparaît que pour des synapses inhibitrices suffisamment fortes ($g_{inh} > 0,003$ mS/cm²) mais son intensité dépend de la force du couplage (cercles: $g_{gap} = 0$; triangle: $g_{gap} = 0,002$ mS/cm²; diamants: $g_{gap} = 0,005$ mS/cm²; carrés: $g_{gap} = 0,01$ mS/cm²).

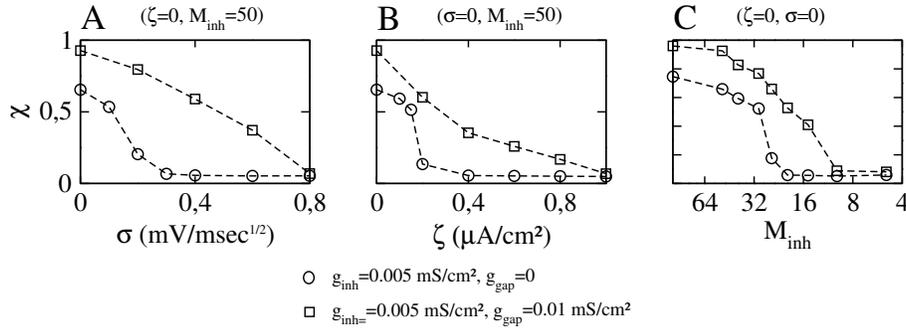


FIG. 6.9 – **Effet de synergie et robustesse de la synchronisation.** *Simulations pour des modèle à conductances avec un courant sodique persistant ($g_{NaP} = 0,4 \text{ mS/cm}^2$, $f \approx 50 \text{ Hz}$). La mesure de synchronisation χ est comparée dans un réseau couplé par des synapses inhibitrices ($g_{inh} = 0,005 \text{ mS/cm}^2$) sans (cercles) ou avec (carrés) des synapses électriques ($g_{gap} = 0,01 \text{ mS/cm}^2$). Les synapses électriques renforcent la robustesse de la synchronisation contre les effets du bruit σ (A), de l'hétérogénéité ζ (B), du nombre moyen de synapses par neurone M_{inh} (C).*

synergie avec les synapses inhibitrices, et non simplement en *additionnant* leurs effets individuels comme dans le régime de faible couplage (Fig. 6.7).

Emergence d'activités synchronisées dans les états *balancés* en présence des synapses électriques.

Dans un réseau de neurones connectés de manière aléatoire par des synapses inhibitrices fortes ($g_{inh} \approx 0,05 \text{ mS/cm}^2$), les neurones déchargent de manière asynchrone et irrégulière. Ces patrons de décharge sont caractéristiques d'un état *balancé* dans lequel le courant synaptique inhibiteur moyen reçu balance le courant extérieur en garantissant que le potentiel du neurone se trouve la majeure partie du temps au voisinage du seuil de décharge. Ce sont alors les fluctuations du courant synaptique qui contrôlent l'émission de potentiels d'action. Dans un tel état, la décharge des neurones est quasi-poissonienne avec un coefficient de variation des intervalles *interspikes* (CV) proche de 1 (van Vreeswijk et Sompolinsky, 1996). Dans ce régime *balancé*, les synapses électriques peuvent néanmoins générer des états synchronisés.

En absence de bruit extérieur, des synapses électriques suffisamment fortes ($g_{gap} > 0,006 \text{ mS/cm}^2$) induisent un état très synchronisé où les neurones déchargent ensemble avec une grande précision, χ étant proche de 1 (Fig. 6.10Aa). Dans une gamme intermédiaire de couplage électrique ($0,06 \text{ mS/cm}^2 < g_{gap} < 0,12 \text{ mS/cm}^2$), cet état très synchronisé coexiste avec un état *balancé* asynchrone. Dans ce régime de bistabilité, une perturbation extérieure peut faire basculer le réseau d'un état asynchrone à un état très

synchronisé (Comparer la Fig. 6.10Ac à la Fig. 6.10 Ab). Cette bistabilité provient du fait que les fluctuations du courant synaptique reçu par un neurone sont plus importantes dans l'état asynchrone que dans l'état synchrone ce qui tend à stabiliser l'état asynchrone sans pour autant que les états synchrones soient instables.

En présence de bruit extérieur, des synapses électriques suffisamment fortes ($g_{gap} > 0,016 \text{ mS/cm}^2$) peuvent faire apparaître des états synchronisés où la décharge des neurones demeurent néanmoins très variable avec un CV proche de 1 (Fig. 6.10Ba). Dans cet état synchronisé, l'activité moyenne du réseau tend alors à osciller avec une fréquence supérieure à la fréquence moyenne de décharge des neurones. Les neurones ne déchargent pas à chaque oscillation de l'activité moyenne de la population (Fig. 6.10Bb). Dans ce régime, le taux de synchronisation dépend essentiellement de la force des synapses électriques tandis que la fréquence des oscillations dépend de la force et de la cinétique des synapses inhibitrices.

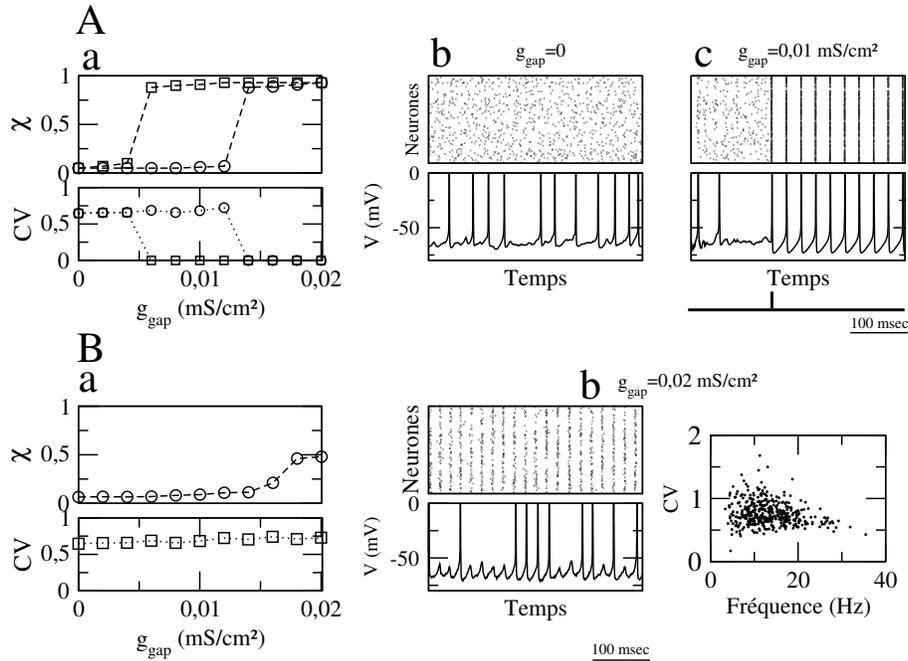


FIG. 6.10 – **Synapses électriques et états balancés.** *Simulations de neurones ($g_{NaP} = 0,4 \text{ mS/cm}^2$, $I = 0$) couplés par de fortes synapses inhibitrices ($g_{inh} = 0,05 \text{ mS/cm}^2$). **A. a:** en absence de bruit extérieur et lorsque le couplage augmente, le degré de synchronisation χ change brutalement d'un état balancé asynchrone à un état très synchronisé ($\chi \approx 1$, $CV \approx 0$). Dans une gamme intermédiaire, ces deux états peuvent coexister en fonction des conditions initiales (cercles: asynchrone; carrés: synchrones). **b:** dans l'état balancé asynchrone ($g_{gap} = 0$), les neurones déchargent de manière très irrégulière. **c:** Pour $g_{gap} = 0,01 \text{ mS/cm}^2$, une brève impulsion du courant extérieur appliquée à tous les neurones peut faire basculer le réseau de l'état balancé à l'état très synchronisé. **B. a:** en présence de bruit extérieur ($\sigma = 0,5 \text{ mV/ms}^{1/2}$), le degré de synchronisation χ et le CV moyen des neurones en fonction de g_{gap} montre l'apparition d'un état synchronisé dans lequel la décharge des neurones demeure très irrégulière. **b:** raster-plot et tracé du potentiel d'un neurone dans cet état synchronisé. **c:** la distribution du CV des neurones en fonction de leur fréquence.*

Chapitre 7

Discussion et Perspectives

7.1 Relations avec les travaux théoriques antérieurs

7.1.1 FRP : propriété d'excitabilité neuronale

La FRP est un concept qui se trouve au centre de toute la première partie de notre travail. Elle caractérise les propriétés de réponse du neurone à de petites perturbations et sa forme peut déterminer les propriétés de synchronisation des neurones. La forme de la FRP des neurones peut dépendre de la dynamique des courants ioniques de manière complexe (Oprisan et Canavier, 2002). Plus spécifiquement, il a déjà été démontré que les courants potassiques d'adaptation changent la forme de la FRP (Crook *et al.*, 1998, Ermentrout *et al.*, 2001; Acker *et al.*, 2003). Nos résultats complètent ces travaux en mettant en lumière l'influence des courants sodiques persistants et de la morphologie dendritique sur la forme de la FRP du neurone en déplaçant la position de son pic.

7.1.2 Modèle *intègre-et-décharge* quadratique

De nombreux travaux théoriques sur la dynamique des réseaux de neurones utilisent le modèle *intègre-et-décharge* linéaire (IDL). Dans notre étude, nous avons préféré utiliser le modèle *intègre-et-décharge* quadratique (IDQ). Ce modèle possède un paramètre V_S qui permet de contrôler la forme de la FRP et d'étudier son effet sur la synchronisation neuronale. Le modèle IDQ permet de rendre compte des propriétés de synchronisation des modèles IDL pour les synapses électriques (Chow et Kopell, 2000; Lewis et Rinzel, 2003) comme pour les synapses inhibitrices (van Vreeswijk *et al.*, 1994; Lewis et Rinzel, 2003). En effet, le modèle IDL dont la FRP est une fonction exponentielle croissante se comporte qualitativement comme un cas particulier, $V_S = V_T$, du modèle IDQ dont la FRP est également croissante.

Toutefois, dans le modèle IDQ, le potentiel d'action est instantané. Ce modèle ne permet donc pas de rendre compte des propriétés de synchronisation de neurones qui possèdent des potentiels d'action larges par rapport à la période de décharge. Tel est le cas par exemple pour des neurones qui déchargent (i) des potentiels d'action sodiques à très haute fréquence (> 100 Hz) ou (ii) des bouffées de potentiels d'action. Des modèles qui tiennent compte de la dynamique du potentiel d'action ou des bouffées de potentiels d'action sont alors requis (Sherman et Rinzel, 1991; Cymbalyuk *et al.*, 1994; Kopell *et al.*, 1998; Skinner *et al.*, 1999; Bem *et al.*, 2002; Bem et Rinzel, 2004).

7.1.3 Synchronisation de neurones couplés par des synapses électriques

Des travaux théoriques antérieurs ont étudié comment la synchronisation des neurones par les synapses électriques varie en fonction de la force de couplage (Chow and Kopell, 2000) ou de la fréquence de décharge des neurones (Sherman et Rinzel, 1991; Cymbalyuk *et al.*, 1994; Chow et Kopell, 2000; Alvarez *et al.*, 2001). Cependant, ces études ne considèrent pas le rôle que jouent les propriétés d'excitabilité du neurone à travers la forme de la FRP. Nous avons montré par exemple que l'effet de la fréquence de décharge des neurones sur la synchronisation dépend de la forme de la FRP. Ainsi, une augmentation de la fréquence diminue la synchronisation si la FRP présente un pic à gauche alors qu'elle la favorise si la FRP présente un pic à droite. Notre étude explique aussi des résultats contradictoires rapportés dans des travaux antérieurs (Chow et Kopell, 2000; Alvarez *et al.*, 2001).

7.1.4 Effets combinés des synapses électriques et inhibitrices dans la synchronisation

La synchronisation de neurones couplés par des synapses inhibitrices dépend également de la forme de la FRP. Nous avons montré que des synapses inhibitrices suffisamment rapides ont tendance à exercer un effet opposé à celui des synapses électriques. Notre étude complète donc les études précédentes qui ont insisté davantage sur l'effet de la cinétique des synapses inhibitrices que sur les propriétés intrinsèques des neurones (van Vreeswijk *et al.*, 1994; Wang et Buzsáki, 1996; Crook *et al.*, 1997; Bartos *et al.*, 2001).

Lorsque les synapses inhibitrices s'opposent à la synchronisation des neurones, des études analytiques ont proposé que la présence de synapses électriques suffisamment fortes peuvent compenser l'effet des synapses inhibitrices et synchroniser les neurones (Lewis et Rinzel, 2003; Nomura *et al.*, 2003; Bem et Rinzel, 2004). Cet effet de compétition peut s'expliquer par des effets linéaires (section 6.2.1).

Lorsque les synapses inhibitrices favorisent la synchronisation, celle-ci se révèle être fragile en présence de bruit (Wang et Buzsáki, 1996), d'hétérogénéité (White *et al.*, 1998; Neltner *et al.*, 2000) et de fluctuations spatiales de la connectivité (Wang et Buzsáki, 1996; Golomb et Hansel, 2000). A partir de simulations numériques, certains travaux suggèrent que les synapses électriques renforceraient la robustesse de la synchronisation par les synapses inhibitrices (Traub *et al.*, 2001; Bartos *et al.*, 2002). Mais ces travaux n'explicitent pas clairement si cet effet de renforcement peut s'expliquer par une coopération linéaire ou non-linéaire. Nous avons montré que les synapses électriques combinées à des synapses inhibitrices sont capables de renforcer la robustesse de la synchronisation même lorsque, seules, elles s'y opposent. Cet effet de synergie n'avait jamais été décrit ni modélisé auparavant.

7.2 Implications au plan expérimental

7.2.1 L'influence des propriétés d'excitabilité neuronale sur la synchronisation

Enregistrements de paires de neurones : Des enregistrements de paires de neurones LTS et FS indiquent que les neurones FS tendent à synchroniser beaucoup mieux que les neurones LTS (Mancilla *et al.*, 2002). Les neurones FS ont des potentiels d'action étroits suivis d'une forte hyperpolarisation, suggérant la présence de courants potassiques (Erisir *et al.*, 1999). Ce résultat est en accord avec nos conclusions selon lesquelles les courants potassiques favoriseraient la synchronisation. Les neurones LTS, au contraire, ont des potentiels d'action plus larges qui ne sont pas suivis d'une hyperpolarisation du potentiel de membrane, ce qui dénote l'absence de courants potassiques forts et pourrait expliquer le déficit de synchronisation.

Un moyen plus rigoureux de tester nos résultats serait d'utiliser la méthode de *dynamic clamp* (Sharp *et al.*, 1993) pour simuler des conductances et modifier les propriétés d'excitabilité des neurones.

Synchronisation des motoneurones de l'hypoglosse : Les motoneurones du nerf phrénique et hypoglosse, qui sont impliqués dans le rythme respiratoire, présentent des bouffées rythmiques synchronisées au sein desquelles les potentiels d'action sont synchronisés. Les synapses électriques entre les motoneurones (Mazza *et al.*, 1992) sont impliquées dans leur synchronisation : chez le jeune rat, l'application de carbenoxolone, qui bloque les jonctions communicantes, augmente la synchronisation des motoneurones des nerfs phrénique et hypoglosse (Bou-Flores et Berger, 2001) alors que l'inverse se produit chez l'adulte (Solomon *et al.*, 2003). Il est intéressant de noter que Martin-Caraballo et Greer

(2000) ont mis en évidence un développement important des courants potassiques précisément pendant la phase de maturation. Nos résultats suggèrent que ces changements pourraient s'expliquer par un changement de propriété des courants intrinsèques des motoneurones pendant la phase de maturation (E17).

7.2.2 Combinaison des synapses électriques et inhibitrices dans la synchronisation des interneurones GABAergiques

Les populations de neurones GABAergiques dans le cortex et l'hippocampe jouent un rôle prépondérant dans la génération d'activité rythmique (en particulier dans la bande fréquence γ) qui a longtemps été attribuée aux synapses inhibitrices de type GABA_A. Des études expérimentales récentes démontrant que des synapses électriques contribuaient à la génération de ces rythmes (voir section 3.2) ont conduit à reconsidérer cette idée. Notre travail suggère deux mécanismes par lesquels les synapses électriques pourraient participer à la synchronisation des interneurones GABAergiques couplés par des synapses inhibitrices : (i) combinées à des synapses inhibitrices faibles, elles contribueraient à la synchronisation seulement si elles-mêmes sont capable de synchroniser, (ii) combinées à des synapses inhibitrices fortes, elles contribueraient à la synchronisation même lorsque, seules, elles sont incapables de synchroniser, ce qui témoignerait d'effets synergiques avec les synapses inhibitrices.

Cette synergie a été confirmée par différents résultats expérimentaux. D'une part, l'activité synchronisée de neurones *in vitro* nécessite la présence conjointe de synapses électriques et inhibitrices (Tamas *et al.*, 2000; Szabadics *et al.*, 2001; Lebeau *et al.*, 2002; Blatow *et al.*, 2003). D'autre part, Galarreta et Hestrin (2001b) ont suggéré que la précision temporelle de la réponse des interneurones corticaux FS est due à la présence combinée de synapses électriques et inhibitrices. La réponse biphasique des neurones FS à un potentiel d'action présynaptique qui en résulte favoriserait la décharge synchrone de neurones qui reçoivent des entrées synchrones. Ces propriétés de détection de coïncidence tendraient alors à favoriser la robustesse d'états du réseau synchronisés (Fricker et Miles, 2001).

Enfin, nos résultats démontrent également la présence de bistabilité qui résulte de la coexistence d'états synchrones et asynchrones stables dans la dynamique de réseaux de neurones couplés par les deux types de synapses. Ainsi, la dynamique du réseau de neurones peut aisément basculer d'un état asynchrone à un état synchrone en réponse à une excitation extérieure. Dans les interneurones corticaux FS, une telle excitation pourrait être produite par des neurones pyramidaux du cortex ou des neurones thalamo-corticaux. Chacune de ces populations de neurones serait ainsi susceptible de contrôler la synchronisation des neurones inhibiteurs par la projection de leur activité cohérente.

7.3 Conclusions et perspectives

Dans ce travail, j'ai utilisé des modèles très simples et canoniques afin de dégager les facteurs essentiels qui déterminent les propriétés de synchronisation de réseaux de neurones couplés par des synapses électriques. En l'occurrence ces facteurs sont : (i) les propriétés d'excitabilité des neurones, (ii) leur combinaison avec les synapses inhibitrices et (iii) la force du couplage synaptique. Je voudrais, pour conclure, proposer quelques directions pour prolonger notre étude :

7.3.1 Synchronisation de bouffées de potentiels d'action

Les modèles neuronaux que nous avons utilisé dans ce travail se caractérisent par une décharge périodique de potentiels d'action sodiques. La présence de courants lents dans certains neurones est responsable d'une décharge phasique de bouffées de potentiels d'action. C'est le cas de neurones électriquement couplés dans le système stomato-gastrique du crustacé (Eisen et Marder, 1982), dans le cortex (Zhang *et al.*, 1998; Beierlein *et al.*, 2000) ou dans le noyau réticulé du thalamus (Landisman *et al.*, 2002). L'implication des synapses électriques dans la synchronisation et le contrôle de la décharge en bouffées dans ces systèmes a fait l'objet de nombreux travaux théoriques (Sherman et Rinzel, 1991; Skinner *et al.*, 1999; Kopell *et al.*, 1998; Bem et Rinzel, 2004). Il serait intéressant d'appliquer les méthodes de faible couplage à l'étude de la dynamique de ces systèmes.

7.3.2 Effet de la morphologie neuronale

Dans le cadre d'un modèle à deux compartiments, j'ai montré que la morphologie du neurone pouvait avoir un impact important sur la synchronisation en modifiant les propriétés d'excitabilité du neurone. Des modèles plus réalistes de la morphologie dendritique et axonale pourraient être utiles pour étudier comment le rôle des synapses électriques peut dépendre de leur localisation, distale ou proximale, sur les dendrites et les axones (Prinz et Fromherz, 2003).

7.3.3 Structure spatiale de la connectivité synaptique

Dans les modèles de grands réseaux que j'ai étudiés, l'architecture est homogène. Or, les données anatomiques et physiologiques indiquent que les réseaux neuronaux sont spatialement organisés. Les synapses électriques connectent en général des neurones relativement proches, jusqu'à 0,2 mm, pour les neurones inhibiteurs de cortex (Amitai *et al.*, 2002) et 0,04 mm pour les neurones inhibiteurs de noyau thalamique réticulé (Long *et al.*, 2004). La connectivité des synapses inhibitrices est généralement plus étendue puisqu'elle permet à des neurones éloignés de quelques millimètres de communiquer. L'étude de la dynamique spatio-temporelle (étendue spatiale de la synchronisation, propagation d'ondes)

d'un réseau exige que l'on prenne en compte la structure spatiale de la connectivité synaptique. Il serait en particulier intéressant d'étudier les conséquences sur la dynamique des réseaux, de la différence entre les portées des interactions électriques et inhibitrices.

7.3.4 Réseaux faisant intervenir plusieurs populations neuronales

Enfin, un prolongement naturel de mon travail serait d'étudier la dynamique de modèles dans lesquels la population de neurones électriquement couplés interagit avec d'autres populations de neurones. Tel est le cas par exemple dans le réseau de la couche 4 du néocortex qui a été décrit en détail par le groupe de Barry Connors (Beierlein *et al.*, 2003) (Fig. 3.2). Dans ce réseau, des synapses électriques sont présentes au sein de deux populations de neurones inhibiteurs, FS et LTS, qui interagissent entre eux et avec une population de neurones excitateurs RS par des synapses chimiques. Les neurones LTS, FS et RS présentent des propriétés intrinsèques variées caractérisées par le décours du potentiel (hyperpolarisation, forme du potentiel d'action) ou la présence d'adaptation et de décharge en bouffées. Les synapses chimiques ont également des propriétés de plasticité dont les cinétiques varient selon la classe du neurone pré-synaptique et post-synaptique (Beierlein *et al.*, 2003). Il serait très intéressant de comprendre comment les différentes populations de ce système qui se distinguent par des propriétés cellulaires et synaptiques intrinsèques, interagissent de manière fonctionnelle.

APPENDICE

Appendice A: Paramètres du modèle à conductances

La dynamique du potentiel de membrane et du compartiment dendritique du modèle à conductances est donnée par :

$$C \frac{dV}{dt} = -I_L - I_{Na} - I_K - I_{NaP} - I_{Ks} - g_C(V - V_d) + I_{cst} + I_{noise} + I_{gap} + I_{inh} \quad (7.1)$$

$$C \frac{dV_d}{dt} = -g_l(V_d - V_{ld}) - g_C(V_d - V) + I_{gap} \quad (7.2)$$

où $I_L = -g_L(V - V_L)$ est le courant de fuite, I_{cst} un courant extérieur constant, I_{bruit} , un bruit gaussien de moyenne nulle et de déviation standard, $C\sigma$. La courant synaptique reçu par le neurone i du neurone j est $I_{inh} = -g_{inh}s_j(V_i - V_{inh})$ pour le courant inhibiteur, et $I_{gap} = -g_{gap}(V_i - V_j)$ ou $I_{gap} = -g_{gap}(V_{di} - V_{dj})$ pour le courant généré par une synapse électrique localisée respectivement sur le compartiment dendritique ou somatique.

$I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3 h (V - V_{Na})$ et $I_K = g_K n^4 (V - V_K)$ sont les courants responsables du potentiel d'action, $I_{NaP} = g_{NaP} p_\infty (V - V_{Na})$ est un courant sodique persistant et $I_{Ks} = g_{Ks} y^2 (V - V_K)$ un courant potassique lent. La cinétique des variables h, n, s est donnée par :

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x \quad (7.3)$$

avec $x = h, n, s$ et $\alpha_h(V) = 0,21 e^{-(V+58)/20}$, $\beta_h(V) = 3./(1 + e^{-(V+28)/10})$, $\alpha_n(V) = 0,03(v(1) + 34)/(1 - e^{-(V+34)/10})$, $\beta_n(V) = 0,375e^{-(V+44)/80}$, $\alpha_y(V) = -0,07(V + 45)/(e^{-(V+45)/4.6} - 1)$, $\beta_y(V) = 0,008 e^{-(V+45)/68}$, $\alpha_s(V) = 50(1 + \tanh(V/4))$, $\beta_s(V) = 1/\tau_{inh}$. Les fonctions d'activation, m_∞ et p_∞ , sont données par : $m_\infty(V) = \alpha_m(V)/(\alpha_m(V) + \beta_m(V))$, où $\alpha_m(V) = 0,1(V + 35)/(1 - e^{-(V+35)/10})$, $\beta_m(V) = 4e^{-(V+60)/18}$, et $p_\infty(V) = 1/(1 + e^{-(V+40)/6})$.

Les paramètres utilisés dans les simulations sont : $g_{Na} = 35 \text{ mS/cm}^2$, $V_{Na} = 55 \text{ mV}$, $g_K = 10 \text{ mS/cm}^2$, $V_K = -75 \text{ mV}$, $g_L = 0,1 \text{ mS/cm}^2$, $V_L = -65 \text{ mV}$, $g_{ld} = 0,15 \text{ mS/cm}^2$, $V_{ld} = -65 \text{ mV}$, $V_{inh} = -75 \text{ mV}$, $\tau_{inh} = 3 \text{ msec}$ et $C = 1 \text{ }\mu\text{F/cm}^2$.

Dans le modèle *standard*, il existe un seul compartiment ($g_C = 0$) sans courant sodique persistant ni courant potassique lent ($g_{NaP} = g_{Ks} = 0$). Les changements des paramètres du modèle sont précisés dans le texte.

Appendice B: Stabilité de l'état asynchrone d'un réseau couplé par des synapses électriques à tout couplage

Des méthodes analytiques ont été développées pour calculer la stabilité de l'état asynchrone dans des réseaux de neurones couplés (Abbott et van Vreeswijk, 1993; van Vreeswijk, 2000). Nous avons appliqué ces méthodes dans le cas d'un réseau de neurones IDQ (Eq. 4.9 et Eq. 4.7) couplés par des synapses électriques. Dans l'état asynchrone, la fréquence neuronale f_0 et le potentiel moyen \bar{V}_0 sont donnés par :

$$\frac{1}{f_0} = \int_{V_R}^{V_T} \frac{dv}{A(v - V_S)^2 - G_{gap}(v - \bar{V}_0) + I} \quad (7.4)$$

$$\bar{V}_0 = \int_0^{\frac{1}{f_0}} v(t) dt + \theta f_0 \quad (7.5)$$

On peut définir pour chaque neurone la variable de phase ϕ_i comprise entre 0 et T :

$$\phi_i = \int_{V_R}^{v_i} \frac{dv}{A(v - V_S)^2 + G_{gap}(v - \bar{V}_0) + I} \quad (7.6)$$

La dynamique des neurones s'écrit alors :

$$\frac{d\phi_i}{dt} = 1 + \epsilon(t) Z_g(\phi_i) \quad (7.7)$$

$\epsilon(t) = G_{gap}(\bar{V}(t) - \bar{V}_0)$ est la déviation de la valeur moyenne du potentiel au temps t par rapport à l'état asynchrone. $Z_g(\phi)$ est la FRP du neurone lorsque ce dernier reçoit le courant synaptique des neurones du réseau dans l'état asynchrone :

$$Z_g(\phi_i) = \frac{1}{A(v_i - V_S)^2 - G_{gap}(v - \bar{V}_0) + I} \quad (7.8)$$

On peut définir une densité de probabilité que la phase d'un neurone soit ϕ au temps t :

$$\rho(\phi, t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \delta(\phi - \phi_i(t)) : \quad (7.9)$$

La densité de probabilité satisfait l'équation de continuité :

$$\frac{\partial \rho(\phi, t)}{\partial t} = - \frac{\partial J(\phi, t)}{\partial \phi} \quad (7.10)$$

où le flux $J(\phi, t)$ est donné par :

$$J(\phi, t) = (1 + \epsilon(t)Z_g(\phi)) \rho(\phi, t) \quad (7.11)$$

La stabilité de l'état asynchrone peut être analysée en linéarisant autour de la solution asynchrone, $j(\phi, t) = J(\phi, t) - f_0$:

$$\frac{\partial j(\phi, t)}{\partial t} = Z_g(\phi) \frac{d\epsilon(t)}{dt} - \frac{\partial j(\phi, t)}{\partial \phi} \quad (7.12)$$

Nous cherchons les solutions de l'équation linéarisée sous la forme $j(\phi, t) = \tilde{j}_\lambda(\phi)e^{\lambda t}$ et $\epsilon(t) = \tilde{\epsilon}_\lambda e^{\lambda t}$ avec la condition aux limites $j_\lambda(0) = j_\lambda(T)$:

$$\tilde{j}_\lambda(\phi) = \frac{\lambda \tilde{\epsilon}_\lambda}{f_0} e^{-\lambda \phi / f_0} \left[H_\lambda(\phi) + \frac{H_\lambda(1)}{e^{\lambda / f_0} - 1} \right] \quad (7.13)$$

où $H_\lambda(\phi) = \int_0^\phi e^{\frac{\lambda \phi}{f_0}} Z_g(\phi) d\phi$.

L'évolution temporelle des fluctuations $\epsilon(t)$ du potentiel moyen est déterminée par sa dérivée :

$$\frac{d\epsilon(t)}{dt} = \frac{d\bar{V}(t)}{dt} = \int_0^T \frac{\partial \rho(\phi, t)}{\partial t} v(\phi) d\phi \quad (7.14)$$

En utilisant l'équation 7.10, on obtient :

$$\lambda \tilde{\epsilon}_\lambda = - \int_0^T \frac{\partial j(\phi, t)}{\partial \phi} v(\phi) d\phi \quad (7.15)$$

En combinant les équations 7.13 et 7.15, il est possible d'établir l'équation spectrale dont les valeurs propres λ déterminent la stabilité linéaire de l'état asynchrone :

$$1 = \frac{1}{f_0} \int_0^T \left(\frac{\lambda}{f_0} e^{-\lambda \phi / f_0} \left[H_\lambda(\phi) + \frac{H_\lambda(1)}{e^{\lambda / f_0} - 1} \right] - Z_g(\phi) \right) v(\phi) d\phi \quad (7.16)$$

Annexes :

Articles publiés ou acceptés

Article 1

**Electrical Synapses and Synchrony : The
role of intrinsic properties**

B. Pfeuty, D. Golomb, G. Mato et D. Hansel

publié dans *J Neuroscience*,
volume 23, pages 6280-6294, année 2003

Article 2

**Effect of Combined Inhibitory and
Electrical Eynapses**

B. Pfeuty, D. Golomb, G. Mato et D. Hansel

accepté dans *Neural Computation*,
année 2004

Références

- [1] Abbott LF, van Vreeswijk C (1993) Asynchronous state in networks of pulse-coupled oscillators. *Phys Rev E* 48:1483-1490.
- [2] Acker CD, Kopell N, White JA (2003) Synchronization of strongly coupled excitatory neurons: relating network behavior to biophysics. *J Comput Neurosci* 15:71-90.
- [3] Alvarez LF, Chow C, van Bockstaele EJ, Williams JT (2002) Frequency-dependent synchrony in locus coeruleus: Role of electrotonic coupling. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:4032-4036.
- [4] Amitai Y, Gibson JR, Patrick A, Ho B, Connors BW, Golomb D (2002) Spatial organization of electrically coupled network of interneurons in neocortex. *J Neurosci* 22:4142-4152.
- [5] Azouz R, Gray CM (2003) Coincidence detection and dynamic gain control in visual cortical neurons in vivo. *Neuron* 37:513-523.
- [6] Bartos M, Vida I, Frotscher M, Meyer A, Monyer H, Geiger JR, Jonas P (2002) Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:13222-13227.
- [7] Bartos M, Vida I, Frotscher M, Geiger JR, Jonas P (2001) Rapid signaling at inhibitory synapses in a dentate gyrus interneuron network. *J Neurosci* 21:2687-2698.
- [8] Beierlein M, Gibson JR, Connors BW (2000) A network of electrically coupled interneurons drives synchronized inhibition in neocortex. *Nat Neurosci* 3:904-910.
- [9] Beierlein M, Gibson JR, Connors BW (2003) Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex. *J Neurophysiol* 90(5):2987-3000
- [10] Bem T, Le Feuvre Y, Simmers J, Meyrand P (2002) Electrical coupling can prevent expression of adult-like properties in an embryonic neural circuit. *J Neurophysiol* 87:538-547.
- [11] Bem T, Rinzel J (2004) Short duty cycle destabilizes a half-center oscillator, but gap junctions can restabilize the anti-phase pattern. *J Neurophysiol* 91:693-703.

- [12] Benardo LS (1997) Recruitment of GABAergic inhibition and synchronization of inhibitory interneurons in rat neocortex. *J Neurophysiol* 77:3134-3144.
- [13] Bennett MV, Crain SM, Grundfest H (1959) Electrophysiology of supramedullary neurons in *Spheroides maculatus*. I. Orthodromic and antidromic responses. *J Gen Physiol* 43:159-188.
- [14] Bennett MV, Zukin RS (2004) Electrical coupling and neuronal synchronization in the Mammalian brain. *Neuron* 41:495-511.
- [15] Blatow M, Rozov A, Katona I, Hormuzdi SG, Meyer AH, Whittington MA, Caputi A, Monyer H (2003) A novel network of multipolar bursting interneurons generates theta frequency oscillations in neocortex. *Neuron*. 38:805-817.
- [16] Bou-Flores C, Berger AJ (2001) Gap junctions and inhibitory synapses modulate inspiratory motoneuron synchronization. *J Neurophysiol* 85:1543-1551.
- [17] Bragin A, Jando G, Nadasdy Z, Hetke J, Wise K, Buzsáki G (1995) Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci* 15:47-60.
- [18] Brunel N, Hakim V (1999) Fast global oscillations in networks of integrate-and-fire neurons with low firing rates. *Neural Comput* 11:1621-1671.
- [19] Bruzzone R, White TW, Paul DL (1996). Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. *Eur J Biochem* 238:1-27.
- [20] Buhl EH, Tamas G, Fisahn A (1998) Cholinergic activation and tonic excitation induce persistent gamma oscillations in mouse somatosensory cortex in vitro. *J Physiol* 513:117-126.
- [21] Buhl DL, Harris KD, Hormuzdi SG, Monyer H, Buzsáki G (2003) Selective impairment of hippocampal gamma oscillations in connexin-36 knock-out mouse in vivo. *J Neurosci* 23:1013-1018.
- [22] Buzsáki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304:1926-1929.
- [23] Chow CC, Kopell N (2000) Dynamics of spiking neurons with electrical coupling. *Neural Comput* 12:1643-1678.
- [24] Christie MJ, Williams JT, North RA (1989) Electrical coupling synchronizes subthreshold activity in locus coeruleus neurons in vitro from neonatal rats. *J Neurosci* 9:3584-3589.
- [25] Connors BW (2002) Functions of electrical synapses. MBI Workshop (Neuronal dynamics).
- [26] Connors BW, Long MA (2004) Electrical synapses in the Mammalian brain. *Annu Rev Neurosci* 27:393-418.

- [27] Crook SM, Ermentrout GB, Vanier MC, Bower JM (1997) The role of axonal delay in the synchronization of networks of coupled cortical oscillators. *J Comput Neurosci* 4:161-72.
- [28] Crook SM, Ermentrout GB, Bower JM (1998) Spike frequency adaptation affects the synchronization properties of networks of cortical oscillations. *Neural Comput* 10:837-854.
- [29] Cymbalyuk GS, Nikolaev EV, Borisyuk RM (1994) In-phase and antiphase self-oscillations in a model of two electrically coupled pacemakers. *Biol Cybern* 71:153-160.
- [30] Deans MR, Gibson JR, Sellitto C, Connors BW, Paul DL (2001) Synchronous activity of inhibitory networks in neocortex requires electrical synapses containing connexin36. *Neuron* 31:477-485.
- [31] Devor A, Yarom Y (2002) Generation and propagation of subthreshold waves in a network of inferior olivary neurons. *J Neurophysiol*
- [32] De Zeeuw CI, Chorev E, Devor A, Manor Y, van der Giessen RS, De Jeu MT, Hoogenraad CC, Bijman J, Ruijgrok TJ, et al (2003) Deformation of network connectivity in the inferior olive of connexin 36-deficient mice is compensated by morphological and electrophysiological changes at the single neuron level. *J Neurosci* 23:4700-4711.
- [33] Draguhn A, Traub RD, Schmitz D, Jefferys JGR (1998) Electrical coupling underlies high frequency oscillations in the hippocampus *in vitro*. *Nature* 394:189-192.
- [34] Edwards DH, Yeh SR, Krasne FB (1998) Neuronal coincidence detection by voltage-sensitive electrical synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:7145-7150.
- [35] Eisen JS, Marder E (1982) Mechanisms underlying pattern generation in lobster stomatogastric ganglion as determined by selective inactivation of identified neurons. III. Synaptic connections of electrically coupled pyloric neurons. *J Neurophysiol* 48:1392-1415.
- [36] Engel AK, Fries P, Singer W (2001) Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2:704-16.
- [37] Erisir A, Lau D, Rudy B, Leonard CS (1999) Function of specific K(+) channels in sustained high-frequency firing of fast-spiking neocortical interneurons. *J Neurophysiol* 82:2476-2489.
- [38] Ermentrout B, Kopell N (1986) Parabolic bursting in an excitable system coupled with a slow oscillation. *SIAM J Appl Math* 46:233-253.
- [39] Ermentrout B, Kopell N (1991) Multiple pulse interactions and averaging in systems of coupled neural oscillators. *J Math Biol* 29:195-217.
- [40] Ermentrout B (1996) Type I membranes, phase resetting curves and synchrony. *Neural Comput* 8:979-1001.

- [41] Ermentrout B, Pascal M, Gutkin B (2001) The effects of spike frequency adaptation and negative feedback on the synchronization of neural oscillators. *Neural Comput* 13:1285-1310.
- [42] Ermentrout B (2002) Simulating, analyzing, and animating dynamical systems: a guide to Xppaut for researchers and students (software, environments, tools). (SIAM, Philadelphia)
- [43] French CR, Sah P, Buckett KJ, Gage PW (1990) A voltage-dependent persistent sodium current in mammalian hippocampal neurons. *J Gen Physiol* 95:1139-1157.
- [44] Fricker D, Miles R (2001) Interneurons, spike timing, and perception. *Neuron* 32:771-774.
- [45] Friedman D, Strowbridge BW (2003) Both electrical and chemical synapses mediate fast network oscillations in the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 89:2601-2610.
- [46] Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R (2001) Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291:1560-1563.
- [47] Fukuda T, Kosaka T (2003) Ultrastructural study of gap junctions between dendrites of parvalbumin-containing GABAergic neurons in various neocortical areas of the adult rat. *Neuroscience* 120:5-20.
- [48] Furshpan EJ, Potter DD (1959) Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *J Physiol* 145:289-325.
- [49] Galarreta M, Hestrin S (1999) A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature* 402:72-75.
- [50] Galarreta M, Hestrin S (2001a) Electrical synapses between GABA-releasing neurons. *Nat Neurosci* 2:425-433.
- [51] Galarreta M, Hestrin S (2001b) Spike transmission and synchrony detection in network of GABAergic interneurons. *Science* 292:2295-2299.
- [52] Galarreta M, Hestrin S (2002) Electrical and chemical synapses among parvalbumin fast-spiking GABAergic interneurons in adult mouse neocortex. *Proc Natl Si USA* 99:12438-12443.
- [53] Gibson JR, Beierlein M, Connors B (1999) Two networks of inhibitory neurons electrically coupled. *Nature* 402:75-79.
- [54] Ginzburg I, Sompolinsky H (1994) Theory of correlations in stochastic neuronal networks. *Phys Rev E* 50:3171-3191.
- [55] Golomb D, Hansel D (2000) The number of synaptic inputs and the synchrony of large sparse neuronal networks. *Neural Comp* 12:1095-1139.
- [56] Golomb D, Hansel D, Mato G, (2001) Mechanisms of synchrony of neural activity in large networks. In: *Handbook of Biological Physics, Volume 4: Neuro-Informatics and Neural Modeling*, (Moss F and Gielen S, ed), pp 887-968. Elsevier Science.

- [57] Gupta A, Wang Y, Markram H (2000) Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science* 287:273-278.
- [58] Han SK, Kurrer C, Kuramoto Y (1995) Dephasing and bursting in coupled neural oscillators. *Phys Rev Lett* 75:3190-3193
- [59] Hansel D, Mato G, Meunier C (1993) Phase dynamics for weakly coupled Hodgkin-Huxley neurons. *Europhys Lett* 23:367-372.
- [60] Hansel D, Mato G, Meunier C (1995) Synchrony in excitatory neural networks. *Neural Comput* 7:307-337.
- [61] Hansel D, Mato G (2001) Existence and stability of persistent states in large neuronal networks. *Phys Rev Lett* 86:4175-4178.
- [62] Hansel D, Mato G (2003) Asynchronous states and the Emergence of Synchrony in Large Networks of Interacting Excitatory and Inhibitory Neurons. *Neural Comput* 15:1-56.
- [63] Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conductance and excitation in nerve. *J Physiol* 117:500-544.
- [64] Hormuzdi SG, Pais I, Lebeau FEN, Towers SK, Rozov A, Buhl E, Whittington MA, Monyer H (2001) Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-Deficient Mice. *Neuron* 31:487-495.
- [65] Hormuzdi SG, Filippov MA, Mitropoulou G, Monyer H, Bruzzone R (2004) Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks. *Biochim Biophys Acta* 1662:113-37.
- [66] Hutcheon B, Yarom Y (2000) Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci* 23:216-222.
- [67] Kita H, Kosaka T, Heizmann CW (1990) Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum: a light and electron microscopic study. *Brain Res* 536:1-15.
- [68] Koos T, Tepper JM (1999) Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 2:467-472.
- [69] Korn H, Sotelo C, Crepel F (1973) Electronic coupling between neurons in the rat lateral vestibular nucleus. *Exp Brain Res.* 16:255-275.
- [70] Kosaka T (1983) Neuronal gap junctions in the polymorph layer of the rat dentate gyrus. *Brain Res.* 277:347-351.
- [71] Kuramoto Y (1984) *Chemical Oscillations, Waves and Turbulence*. New York: Springer.
- [72] Kuramoto Y (1991) Collective synchronization of pulse-coupled oscillators and excitable units. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 50:15-30.
- [73] Landisman CE, Long MA, Beierlein M, Deans MR, Paul DL, Connors BW (2002) Electrical synapses in the thalamic reticular nucleus. *J Neurosci* 22:1002-1009.

- [74] Lapicque L (1907) Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *J Physiol* 9:620-635.
- [75] Latham PE, Richmond BJ, Nelson PG, Nirenberg S (2000) Intrinsic dynamics in neuronal networks. I. Theory. *J Neurophysiol* 83:808-827.
- [76] LeBeau FE, Towers SK, Traub RD, Whittington MA, Buhl EH (2002) Fast network oscillations induced by potassium transients in the rat hippocampus in vitro. *J Physiol* 542:167-179.
- [77] Lewis T, Rinzel J (2003) Dynamics of spiking neurons connected by both inhibitory and electrical coupling. *J comp Neurosci* (in press).
- [78] Llinás R, Baker R, Sotelo C (1974) Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *J Neurophysiol* 37:560-571.
- [79] Long MA, Deans MR, Paul DL, Connors BW (2002) Rhythmicity without synchrony in the electrically uncoupled inferior olive. *J Neurosci* 22:10898-10905.
- [80] Long MA, Landisman CE, Connors BW (2004) Small clusters of electrically coupled neurons generate synchronous rhythms in the thalamic reticular nucleus. *J Neurosci* 24:341-349.
- [81] Mac Vicar BA, Dudek FE (1981) Electrotonic coupling between pyramidal cells: a direct demonstration in rat hippocampal slices. *Science* 213:782-785.
- [82] Mancilla JG, Lewis T, Pinto DJ, Rinzel J, Connors BW (2002) Firing dynamics of single and coupled pairs of inhibitory interneurons in neocortex. Program No. 840.13. Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, Online.
- [83] Mann-Metzer P, Yarom Y (1999) Electrical coupling interacts with intrinsic properties to generate synchronized activity in cerebellar networks of inhibitory interneurons. *J Neurosci* 19:3298-3306.
- [84] Martin-Caraballo M, Greer JJ (2000) Development of potassium conductances in perinatal rat phrenic motoneurons. *J Neurophysiol* 83:3497-508.
- [85] Mazza A, Nunez-Abades PA, Spielmann JM, Cameron WE (1992) Anatomical and electrical coupling in developing genioglossal motoneurons of the rat. *Brain res* 598:127-137.
- [86] Moortgat KT, Bullock TH, Sejnowski TJ (2000) Gap junction effects on precision and frequency of a model pacemaker network. *J Neurophysiol* 83:984-997.
- [87] Neltner L, Hansel D, Mato G, Meunier C (2000) Synchrony in heterogeneous networks of spiking neurons. *Neural Comput* 12:1607-1642.
- [88] Nolan MF, Logan SD, Spanswick D (1999) Electrophysiological properties of electrical synapses between rat sympathetic preganglionic neurones in vitro. *J Physiol* 519:753-764.

- [89] Nomura M, Fukai T, Aoyagi T (2003) Synchrony of fast-spiking interneurons interconnected by GABAergic and electrical synapses. *Neural Comput* 15:2179-2198.
- [90] Norekian TP (1999) GABAergic excitatory synapses and electrical coupling sustain prolonged discharges in the prey capture neural network of *Clione limacina*. *J Neurosci* 19:1863-1875.
- [91] Nusbaum MP, Beenhakker MP. A small-systems approach to motor pattern generation. *Nature* 417:343-50.
- [92] Oprisan SA, Canavier CC (2002) The influence of limit cycle topology on the phase resetting curve. *Neural Comput* 14:1027-1057.
- [93] Poliakov AV, Powers RK, Binder MD (1997) Functional identification of the input-output transforms of motoneurons in the rat and cat. *J Physiol* 1997 504:401-424.
- [94] Prinz AA, Fromherz P (2003) Effect of neuritic cables on conductance estimates for remote electrical synapses. *J Neurophysiol* 89:2215-2224.
- [95] Rash JE, Dillman RK, Bilhartz BL, Duffy HS, Whalen LR, Yasumura T (1996) Mixed synapses discovered and mapped throughout mammalian spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:4235-4239.
- [96] Reyes AD, Fetz EE (1993) Two modes of interspike interval shortening by brief transient depolarizations in cat neocortical neurons. *J Neurophysiol* 69:1661-1672.
- [97] Rinzel J, Ermentrout B (1998) Analysis of Neural Excitability and Oscillations. In *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks* (second edition) (Koch C, Segev I, eds), pp 251-292. Cambridge: MIT press.
- [98] Schmitz D, Schuchmann S, Fisahn A, Draguhn A, Buhl EH, Petrasch-Parwez E, Dermietzel R, Heinemann U, Traub RD (2001) Axo-axonal coupling. a novel mechanism for ultrafast neuronal communication. *Neuron* 31:831-840.
- [99] Schoppa NE, Westbrook GL (2002) AMPA autoreceptors drive correlated spiking in olfactory bulb glomeruli. *Nat Neurosci* 5:1194-1202.
- [100] Sharp AA, O'Neil MB, Abbott LF, Marder E (1993) The dynamic clamp: artificial conductances in biological neurons. *Trends Neurosci* 16:389-94.
- [101] Sherman A, Rinzel J (1991) Rhythmogenic effects of weak electrotonic coupling in neuronal models. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:2471-2474.
- [102] Skinner FK, Zhang L, Velazquez JL, Carlen PL (1999) Bursting in inhibitory interneuronal networks: A role for gap-junctional coupling. *J Neurophysiol* 81:1274-1283.
- [103] Sloper JJ (1972) Gap junctions between dendrites in the primate neocortex. *Brain Res* 44:641-646.
- [104] Smith M, Pereda A (2003) Chemical synaptic activity modulates nearby electrical synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:4849-4854.

- [105] Solomon IC, Chon KH, Rodriguez MN (2003) Blockade of brain stem gap junctions increases phrenic burst frequency and reduces phrenic burst synchronization in adult rat. *J Neurophysiol* 89:135-149.
- [106] Sotelo C, Llinás R (1972) Specialized membrane junctions between neurons in the vertebrate cerebellar cortex. *J Cell Biol.* 53:271-89.
- [107] Srinivas M, Rozental R., Kojima T, Dermietzel R, Mehler M, Condorelli DF, Kessler JA and Spray DC (1999) Functional properties of channels formed by the neuronal gap junction protein connexin36. *J Neurosci* 19:9848-9855.
- [108] Szabadics J, Lorincz A, Tamas G (2001) Beta and gamma frequency synchronization by dendritic gabaergic synapses and gap junctions in a network of cortical interneurons. *J Neurosci* 21:5824-5831.
- [109] Tamas G, Buhl EH, Lorincz A, Somogyi P (2000) Proximally targeted GABAergic synapses and gap-junctions precisely synchronize cortical interneurons. *Nat Neurosci* 3:366-371.
- [110] Traub RD, Kopell N, Bibbig A, Buhl E, Lebeau FEN, Whittington M (2001) Gap junction between interneuron dendrites can enhance synchrony of gamma oscillations in distributed networks. *J Neurosci* 21:9478-9486.
- [111] van Kampen NG (1981) *Stochastic processes in physics and chemistry.* Elsevier Science.
- [112] van Vreeswijk C, Abbott LF, Ermentrout GB (1994) When inhibition not excitation synchronizes neural firing. *J Comput Neurosci* 1:313-321.
- [113] van Vreeswijk C, Sompolinsky (1996) Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity. *Science* 274:1724-6.
- [114] van Vreeswijk C (2000) Analysis of the asynchronous state in networks of strongly coupled oscillators. *Phys Rev Lett* 84:5110-5113.
- [115] Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2:229-239.
- [116] Venance L, Rozov A, Blatow M, Burnashev N, Feldmeyer D, Monyer H (2000) Connexin expression in electrically coupled postnatal rat brain neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:10260-10265.
- [117] Venance L, Glowinski J, Giaume C (2004) Electrical and chemical transmission between striatal GABAergic output neurones in rat brain slices. *J Physiol* 559:215-230.
- [118] Veruki ML, Hartveit E (2002) AII (Rod) amacrine cells form a network of electrically coupled interneurons in the mammalian retina. *Neuron* 33:935-946.
- [119] Wang XJ, Buzsáki J (1996) Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci* 16:6402-6413.

- [120] Watanabe A (1958) The interaction of electrical activity among neurons of lobster cardiac ganglion. *Jap J Physiol* 8:305-318.
- [121] White JA, Chow CC, Ritt J, Soto-Trevino C, Kopell N (1998) Synchronization and oscillatory dynamics in heterogeneous, mutually inhibited neurons. *J Comput Neurosci* 5:5-16.
- [122] Willecke K, Eiberger J, Degen J, Eckardt D, Romualdi A, Guldenagel M, Deutsch U, Sohl G (2002) Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biol Chem* 383:725-737.
- [123] Zhang Y, Perez Velazquez JL, Tian GF, Wu CP, Skinner FK, Carlen PL, Zhang L (1998) Slow oscillations (≈ 1 Hz) mediated by GABAergic interneuronal networks in rat hippocampus. *J Neurosci* 18:9256-68.