



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# Influence de l'inhibition synaptique sur le codage de l'information par les cellules mitrales du bulbe olfactif

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2009

pour l'obtention du

Doctorat de l'université Henri Poincaré – Nancy 1  
(spécialité informatique)

par

Maxime Ambard

### Composition du jury

*Rapporteurs :* Hugues Berry  
Philippe Tarroux

*Examineurs :* Jean-Paul Haton  
Hélène Paugam-Moisy  
Nathalie Buonviso  
Amine Bermak

*Directeurs :* Frédéric Alexandre  
Dominique Martinez

Mis en page avec la classe thloria.

## Résumé

Cette thèse étudie l'encodage de l'information sensorielle par les cellules relais du bulbe olfactif avec une approche associant analyse de données expérimentales et modélisation informatique. Le bulbe olfactif est principalement constitué de neurones excitateurs, dits cellules mitrales, interconnectés via des inter-neurones inhibiteurs, dits cellules granulaires.

Dans un premier temps, l'analyse de données expérimentales recueillies en condition *in vitro* dans des tranches de bulbe olfactif de rats révèle le caractère phasé des potentiels d'action des cellules mitrales relativement aux oscillations du potentiel de champ local. Ce phasage est largement atténué lorsque l'on bloque pharmacologiquement l'inhibition provenant des granules, mettant ainsi en évidence le rôle primordial de l'inhibition synaptique. Afin d'extraire le décours temporel de la conductance synaptique inhibitrice, nous proposons une nouvelle méthode basée sur l'ajustement d'un modèle de neurone associé à l'injection de bloqueurs synaptiques. Grâce à celle-ci, nous observons que les fluctuations de la conductance synaptique inhibitrice sont corrélées à celles mesurées sur le potentiel de champ local. Une relation entre l'inhibition reçue et la phase des potentiels d'action est également dévoilée. Un neurone aura plus de chance d'émettre en phase s'il reçoit un nombre important d'événements synaptiques inhibiteurs et si ces événements sont eux-même phasés.

Dans un deuxième temps, les résultats de cette analyse sont rassemblés au sein d'un modèle informatique de bulbe olfactif afin d'explorer les capacités de codage de l'interaction mitrale-granule. Après avoir montré que le transfert d'information des cellules mitrales semble plus résider dans leurs instants précis d'émission de potentiels d'action au cours des oscillations que dans leurs fréquences de décharges, nous étudions analytiquement l'influence du nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus et de leur dispersion temporelle sur la précision de l'activité des cellules mitrales. Notre étude conclut que la robustesse du code produit par les cellules mitrales lors des oscillations du réseau est conditionnée par une forte interaction synaptique entre les cellules mitrales et les cellules granulaires. En dernier lieu, nous appliquons notre modèle de bulbe olfactif pour reconnaître des odeurs à l'aide d'une matrice de capteurs de gaz artificiels.

**Mots-clés:** Neurosciences computationnelles, olfaction, neurones impulsionnels, inhibition synaptique

## Abstract

This thesis studies the encoding of sensory information in olfactory bulb relay neurons by combining experimental data analysis with computer modelling. The olfactory bulb is mainly composed of excitatory cells, called mitral cells, interconnected via local inhibitory neurons, called granule cells.

In the first part of the thesis, the analysis of electrophysiological data, recorded *in vitro* from rat olfactory bulb slices, shows that mitral cell firing is phase-locked to the fast local field potential oscillation. This phase-locking is largely reduced when the inhibitory synaptic conductance is pharmacologically blocked, hence highlighting the important role of synaptic inhibition. In order to extract the time course of the inhibitory synaptic conductance, we propose a new method based on the adjustment of a neuron model from experiments with local injections of a synaptic blocker. Using this method, we find that the inhibitory conductance fluctuations are correlated to the local field potential oscillations. A relationship between the received inhibition and the phase of mitral action potentials is also revealed. The probability to fire a phase-locked action potential increases if the neuron receives a large number of inhibitory synaptic events, and if these events are themselves phase-locked.

In the second part of the thesis, results from the previous analysis are used to design a computational model of the olfactory bulb in order to explore the encoding capacity of the mitral-granule interplay. It appears likely that mitral cells encode information in precise spike timings rather than in firing rates.



We therefore study analytically the influence of the number and the temporal dispersion of the received inhibitory synaptic events on the spike timing precision of mitral cells. Our study concludes that spike timing precision requires a strong synaptic coupling between mitral and granule cells. Lastly, our olfactory bulb model is applied to the recognition of odours by using an array of artificial gas sensors.

**Keywords:** Computational neuroscience, olfaction, spiking neurons, synaptic inhibition

## Remerciements

En premier lieu, je tiens bien sûr à remercier Dominique Martinez. Sa passion pour la recherche, ses compétences et sa créativité en font un chercheur excellent et je pense avoir eu de la chance de l'avoir comme responsable tout au long de ce travail. Je le remercie particulièrement pour son exigence qui fut parfois un peu stressante mais qui est un préalable à tout travail scientifique. Je le remercie de sa confiance et d'avoir cherché de nombreux contrats me permettant, mis bout-à-bout, de terminer cette thèse. Je remercie Frédéric Alexandre pour son accessibilité et son soutien. Je remercie Thierry Vieville pour ses compétences mathématiques avec lesquelles ce monde abstrait s'anime d'une vie si particulière. Je le remercie tout particulièrement pour sa super méthode de déconvolution. Je remercie Axel Hutt pour son aide précieuse concernant la compréhension des tests statistiques. Je remercie Hélène Paugam-Moisy pour m'avoir initié au monde fabuleux des réseaux de neurones impulsionnels artificiels. Je remercie Martine Kuhlmann pour sa gentillesse et sa virtuosité administrative. Je remercie Yann Boniface pour sa relecture et pour sa vision si noire et en même temps si belle de notre possible avenir. Je remercie Nicolas Rougier pour la relecture, pour son humour et pour son aide dans les difficultés inhérentes aux systèmes informatiques. Je remercie également mes parents du fond du coeur pour leur soutien inébranlable. C'est une évidence, mais sans eux je n'aurais tout simplement pas pu venir à bout de ces travaux. Je remercie mon grand frère Sylvain pour son soutien et pour m'avoir préparé le terrain pour tellement de choses, la thèse y compris. Je remercie Sébastien pour sa joie de vivre et pour m'avoir bien souvent écouté dans les moments difficiles consécutifs à cette période. Je remercie ma douce Stéphanie pour sa fraîcheur et sa tendresse. J'espère pouvoir bénéficier de sa présence de nombreuses années. Je remercie Julien Vittay pour sa curiosité, son amitié et ces soirées à la fin desquelles rien ne me semblait inaccessible. J'espère pouvoir revivre souvent ce genre de moment en sa compagnie. Je remercie Thomas Voegtlin pour les flammenkuches partagées et pour m'avoir fait rencontrer de si belles personnes comptant parmi ses amis. Je lui souhaite beaucoup de réussite dans ses futurs projets. Je remercie Jeremy Fix pour son rire si discret et pour avoir soutenu sa thèse avant moi, me donnant ainsi de nombreux conseils. Je remercie Amine Bermak pour son accueil et ses bons conseils pour trouver les bons restaurants de Hong-Kong. Je remercie Guo Bin pour avoir bien voulu goûter la cuisine française de chez Maxime. Je remercie Fahrid pour sa gentillesse et nos discussions si enrichissantes concernant la religion. Je remercie Thomas Giraud pour ses tenues excentriques et pour m'avoir fait découvrir des styles de musique contemporaine que je ne soupçonnais pas. Enfin je remercie toutes les personnes au pseudo souvent assez bizarre qui prennent de leur temps pour aider d'autres personnes sur les forums Internet. C'est promis, un jour, je passerai une semaine complète à leur rendre la pareille.



# Table des matières

|                                                                                           |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Résumé</b>                                                                             | <b>i</b> |
| <b>Abstract</b>                                                                           | <b>i</b> |
| <b>Introduction</b>                                                                       | <b>1</b> |
| <b>Chapitre 1 L'olfaction et le système olfactif</b>                                      |          |
| 1.1 L'olfaction . . . . .                                                                 | 5        |
| 1.1.1 Les fonctions de l'olfaction . . . . .                                              | 5        |
| 1.1.2 Le mécanisme olfactif . . . . .                                                     | 6        |
| 1.1.3 Les performances du système olfactif . . . . .                                      | 6        |
| 1.1.4 Conclusion : Un système olfactif performant à la fois commun et différencié . . . . | 8        |
| 1.2 Anatomie et physiologie du système olfactif chez les vertébrés . . . . .              | 8        |
| 1.2.1 Anatomie générale . . . . .                                                         | 8        |
| 1.2.2 Les neurones récepteurs olfactifs . . . . .                                         | 9        |
| 1.2.3 Les glomérules . . . . .                                                            | 11       |
| 1.2.4 Les neurones juxtaglomérulaires . . . . .                                           | 15       |
| 1.2.5 Les cellules relais . . . . .                                                       | 16       |
| 1.2.6 Les cellules granulaires . . . . .                                                  | 18       |
| 1.2.7 L'interaction cellules relais - cellules granulaires . . . . .                      | 18       |
| 1.2.8 L'inhibition récurrente . . . . .                                                   | 19       |
| 1.2.9 L'inhibition latérale . . . . .                                                     | 19       |
| 1.2.10 Le cortex olfactif primaire . . . . .                                              | 20       |
| 1.2.11 Les retours corticaux . . . . .                                                    | 21       |
| 1.2.12 Les oscillations du bulbe olfactif . . . . .                                       | 22       |
| 1.3 Les rôles computationnels de l'inhibition synaptique dans le bulbe olfactif . . . . . | 24       |
| 1.3.1 Augmentation du contraste dans un codage spatial . . . . .                          | 25       |
| 1.3.2 Génération d'un codage par vagues de PA . . . . .                                   | 26       |
| 1.3.3 Synchronisation des cellules mitrales . . . . .                                     | 28       |
| 1.3.4 Interactions dans un réseau de neurones résonateurs . . . . .                       | 29       |
| 1.4 Conclusion . . . . .                                                                  | 30       |

## Chapitre 2 Influence de la conductance synaptique inhibitrice sur l'activité du bulbe olfactif en condition in vitro

|       |                                                                                                                                         |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1   | Présentation des enregistrements électrophysiologiques . . . . .                                                                        | 34 |
| 2.1.1 | Les enregistrements extracellulaires . . . . .                                                                                          | 34 |
| 2.1.2 | Les enregistrements intracellulaires . . . . .                                                                                          | 35 |
| 2.1.3 | Protocole expérimental . . . . .                                                                                                        | 35 |
| 2.2   | Influence du blocage de l'inhibition GABAergique sur le taux d'activité, les oscillations et le phasage des cellules mitrales . . . . . |    |
| 2.2.1 | Une activité oscillante atténuée . . . . .                                                                                              | 36 |
| 2.2.2 | Une augmentation des émissions de potentiels d'action . . . . .                                                                         | 39 |
| 2.2.3 | L'augmentation du phasage des potentiels d'actions . . . . .                                                                            | 42 |
| 2.3   | Une nouvelle méthode pour l'extraction des événements synaptiques . . . . .                                                             | 47 |
| 2.3.1 | Des méthodes antérieures inappropriées . . . . .                                                                                        | 47 |
| 2.3.2 | Une nouvelle méthode par injection de bloqueurs synaptiques . . . . .                                                                   | 49 |
| 2.4   | Des conductances synaptiques corrélées au PCL . . . . .                                                                                 | 59 |
| 2.4.1 | Le décours temporel des conductances synaptiques moyennes . . . . .                                                                     | 60 |
| 2.4.2 | La corrélation entre les conductances synaptiques et le signal du PCL . . . . .                                                         | 62 |
| 2.4.3 | Une inhibition synaptique dont les caractéristiques favorisent le phasage des cellules mitrales . . . . .                               | 66 |
| 2.5   | Conclusion . . . . .                                                                                                                    | 72 |

## Chapitre 3 Etude du rôle de l'inhibition synaptique dans un modèle informatique du bulbe olfactif

|       |                                                                              |     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1   | L'inhibition synaptique latérale pour la génération d'oscillations . . . . . | 74  |
| 3.1.1 | Une adéquation entre modèle et cellule biologique . . . . .                  | 74  |
| 3.1.2 | Une activité de réseau oscillante . . . . .                                  | 77  |
| 3.1.3 | Des cellules mitrales phasées . . . . .                                      | 79  |
| 3.2   | Une stratégie de codage olfactif . . . . .                                   | 81  |
| 3.2.1 | Les caractéristiques des vagues de potentiels d'action . . . . .             | 82  |
| 3.2.2 | La reconnaissance des vagues de potentiels d'action . . . . .                | 87  |
| 3.2.3 | L'influence d'une connectivité synaptique hétérogène . . . . .               | 95  |
| 3.3   | Applications sur des capteurs de gaz . . . . .                               | 99  |
| 3.3.1 | Adaptation de l'algorithme . . . . .                                         | 99  |
| 3.3.2 | Une codage robuste aux différentes concentrations . . . . .                  | 103 |
| 3.4   | Conclusion . . . . .                                                         | 104 |

## Discussion, perspectives et conclusion

|     |                                                       |     |
|-----|-------------------------------------------------------|-----|
| 1   | Discussion . . . . .                                  | 107 |
| 1.1 | Synthèse . . . . .                                    | 107 |
| 1.2 | Critiques et comparaison des résultats . . . . .      | 108 |
| 2   | Perspectives . . . . .                                | 111 |
| 2.1 | Quelles méthodes d'analyse complémentaires? . . . . . | 111 |
| 2.2 | Implications . . . . .                                | 112 |

|   |                      |     |
|---|----------------------|-----|
| 3 | Conclusion . . . . . | 115 |
|---|----------------------|-----|

## **Annexe A Figures**

|       |                                                                    |     |
|-------|--------------------------------------------------------------------|-----|
| A.0.1 | Traitement du signal . . . . .                                     | 117 |
| A.0.2 | Les PAs extracellulaires . . . . .                                 | 126 |
| A.0.3 | Enregistrements intracellulaire . . . . .                          | 132 |
| A.0.4 | Estimation des paramètres du modèle . . . . .                      | 140 |
| A.0.5 | Les conductances synaptiques . . . . .                             | 147 |
| A.0.6 | Corrélation entre les conductances synaptiques et le PCL . . . . . | 152 |

## **Annexe B Méthodes numériques**

|     |                                                    |     |
|-----|----------------------------------------------------|-----|
| B.1 | Analyses des données neurophysiologiques . . . . . | 171 |
| B.2 | Modélisation informatique . . . . .                | 171 |

## **Annexe C Publications, conférences, posters**

|     |                                |     |
|-----|--------------------------------|-----|
| C.1 | NeuroComputing, 2006 . . . . . | 176 |
| C.2 | ISCAS, 2007 . . . . .          | 183 |
| C.3 | DELTA, 2008 . . . . .          | 188 |
| C.4 | COSYNE, 2006 . . . . .         | 193 |

|                      |            |
|----------------------|------------|
| <b>Bibliographie</b> | <b>197</b> |
|----------------------|------------|



# Introduction

L'Homme est la nature prenant conscience d'elle-même.  
*Elisée Reclus, L'Homme et la Terre, 1905.*

L'étude anatomique et physiologique du système nerveux a longtemps été limitée par la haute sophistication des outils d'observations nécessaires. Depuis quelques dizaines d'années, l'amélioration croissante de la technique a permis de mesurer les mécanismes mis en jeu d'une manière de plus en plus précise. Les connaissances actuelles partagées par une large majorité de la communauté scientifique font état d'un traitement d'information opéré via une communication électro-chimique entre les cellules du système nerveux.

Parmi ces cellules, les neurones constituent une multitude d'unités de traitement reliées les unes aux autres et transformant, selon certaines règles, une information en entrée en un code de sortie. Le support de cette transformation est la fluctuation d'une différence de potentiel électronique appelé potentiel membranaire constitué par la différence de concentration d'ions de diverses natures entre l'intérieur de la paroi cellulaire d'un neurone et le liquide extracellulaire dans lequel il se trouve. Un mécanisme dit de "pompe ionique" maintient en condition de repos une différence électronique négative entre l'intérieur et l'extérieur de la paroi cellulaire. Lorsque le potentiel membranaire devient trop élevé (pas assez négatif), un mécanisme ionique conduisant à une brusque élévation de ce potentiel se déclenche. En quelques millisecondes, le potentiel membranaire passe de près de  $-60\text{mV}$  à près de  $0\text{mV}$  puis retourne à un potentiel hyperpolarisé entre  $-80$  et  $-50\text{mV}$ . On appelle cette forte fluctuation un potentiel d'action. La variation de ce potentiel membranaire est régie par ce que l'on appelle des canaux ioniques dont le degré d'ouverture définit la quantité d'ions transitant de part et d'autre de la paroi membranaire de la cellule. Certains de ces canaux ont un degré d'ouverture qui dépend du potentiel membranaire de la cellule. Ils constituent les caractéristiques électroniques intrinsèques du neurone et grâce à eux, le neurone peut soit rester à un potentiel membranaire stable soit émettre des potentiels d'action.

D'autres canaux sont contrôlés par des molécules complexes appelées des neurorécepteurs et situées sur la paroi membranaire de la cellule. L'activité de ces neurorécepteurs est elle-même contrôlée par la concentration dans le milieu extracellulaire de molécules appelées neurotransmetteurs. Ces neurotransmetteurs sont relâchés dans le milieu extracellulaire suite à l'émission des potentiels d'action par les autres neurones. Lorsque le potentiel d'action d'un neurone déclenche la libération de neurotransmetteurs et que ceux-ci activent les neurorécepteurs situés sur un autre neurone générant ainsi une fluctuation de son potentiel membranaire par l'intermédiaire de la modification de l'ouverture de ses canaux ioniques, on dit que ces neurones sont liés par une synapse chimique. Le neurone émetteur du neurotransmetteur est appelé le neurone présynaptique et le neurone sur lequel les neurorécepteurs sont activés est appelé le neurone postsynaptique. Ce type de communication chimique entre deux neurones est favorisé par une protubérance dans la forme de la paroi du neurone présynaptique. Cette particularité anatomique est appelée le "bouton synaptique". Sa dimension contrôle en partie la quantité de neurotransmetteurs libérée et la quantité de neurorécepteurs activée provoquant alors une fluctuation du potentiel membranaire du neurone postsynaptique plus ou moins importante. Le bouton synaptique est séparé du neurone postsynaptique par un espace restreint appelé la fente synaptique et dans lequel transitent les neuro-



transmetteurs. L'activation d'une synapse va donc conduire le potentiel membranaire à se dépolariser (le potentiel est au-dessus de son potentiel membranaire de repos) ou à s'hyperpolariser (en dessous du potentiel membranaire de repos).

L'anatomie des neurones est très variable. Un schéma général présente ceux-ci comme étant constitués d'un arbre dendritique, ramification de la paroi cellulaire sur laquelle se trouvent les neurorécepteurs synaptiques. A cette ramification est relié le soma, corps cellulaire dans lequel se concentre une large part des ions définissant le potentiel membranaire. Enfin, l'axone est une ramification de la paroi dendritique partant du soma. Sur cette ramification se concentrent les terminaisons présynaptiques responsables de la libération de neurotransmetteurs lors de l'émission d'un potentiel d'action par le neurone.

A cette population de neurones, s'ajoute celle des cellules gliales. Elles sont plus de 10 fois plus nombreuses que les 100 milliards de neurones d'un cerveau humain. Leur rôle essentiel est le support de fonctionnement des neurones en leur procurant l'énergie. Selon les connaissances actuelles, elles ne sont que peu impliquées dans le traitement direct de l'influx nerveux mais ce point fait actuellement débat [Fields et Stevens-Graham, 2002].

Malgré la constante amélioration des connaissances concernant le système nerveux, des questions essentielles restent encore en suspens. Parmi celles-ci, la forme précise du code neuronal utilisée par le système nerveux est l'une des plus débattues. On peut par exemple se demander si l'information d'un neurone est transmise par sa fréquence de décharge (le nombre de potentiels d'action produits par unité de temps) ou bien par son activité relative aux autres neurones appartenant à la même structure. Cette question est légitimée par la présence quasiment uniforme et permanente d'une activité électronique oscillante dans le cerveau.

Ces activités électriques oscillantes sont l'une des caractéristiques principales du système nerveux central. Quel que soit l'instrument de mesure utilisé, pour peu que sa résolution temporelle soit assez fine (de l'ordre de la dizaine de millisecondes), les signaux enregistrés (électroencéphalogramme, potentiel de champ local, enregistrement intracellulaire...) présentent un décours temporel fluctuant selon des fréquences particulières. Pourtant cette dynamique est encore mal comprise. On ne sait pas quelles en sont les causes et surtout, quelle est son influence dans le transfert d'informations. L'insertion de cette temporalité dans le codage des réseaux de neurones est encore une chose délicate à manipuler. Comprendre ce mécanisme sera sûrement l'une des nouvelles grandes avancées à venir dans la compréhension du cerveau.

Certaines théories placent ces oscillations comme l'un des supports principaux du transfert d'information entre les différentes structures neuronales [Singer et Gray, 1995]. Les causes de ces oscillations sont susceptibles d'être multiples selon la structure neuronale dans laquelle elles apparaissent et selon leurs fréquences. Il est très probable que les interactions synaptiques entre neurones en soient l'une des causes prépondérantes.

Cette thèse étudie les interactions synaptiques au sein d'une structure neuronale appelée le bulbe olfactif. Plusieurs raisons font de ce réseau l'un des plus étudiés par la communauté scientifique. La principale est certainement qu'il est assez facilement localisable anatomiquement. Une autre est qu'il est assez faiblement innervé par des afférences venant du cortex ce qui fait de lui un système assez facile à appréhender. Enfin, sa riche activité oscillante issue d'interactions nombreuses entre différentes populations de neurones lors de stimulations olfactives permet d'étudier de nombreux phénomènes intervenant dans les réseaux neuronaux tel que le rôle des oscillations dans le codage de l'information.

Les méthodes utilisées dans ces travaux s'appuient largement sur le calcul informatique. L'essor de cette discipline ces 30 dernières années a donné un nouvel outil très performant pour l'étude du système nerveux. Cette relation bénéfique est bilatérale car l'étude du système nerveux a lui aussi permis des grandes avancées en termes d'algorithmie. Par exemple, l'algorithme appelé "perceptron" est basé sur l'intégration des interactions synaptiques par les neurones. Pourtant, de grands progrès restent à réaliser dans la compréhension de ces deux domaines. L'histoire commune de l'informatique et des neurosciences n'en est sûrement qu'à ses débuts. Cette thèse essaye de poser un pavé supplémentaire sur cette voie

prometteuse. Les résultats présentés dans ce document combinent des analyses de données biologiques, de la simulation numérique et des analyses mathématiques. L'utilisation de modèles et leurs confrontations avec des données biologiques permettent de dégager différents scénarios quant à la problématique initiale.

Nous montrons un lien entre l'activité des cellules GABAergiques et les oscillations du potentiel de champ local dans le bulbe olfactif du rat en conditions *in vivo*. Nous montrons que le caractère cyclique de la réception d'événements synaptiques inhibiteurs conditionne le phasage des cellules mitrales par rapport au potentiel de champ local. Nous montrons que la quantité d'événements synaptiques inhibiteurs reçu influence la précision des émissions de potentiels d'action des cellules mitrales. Nous en concluons que la précision de l'information transmise dépend du taux d'interactions entre les différents types de cellules du bulbe olfactif. Nous appliquons ces idées au sein d'un nez électronique afin d'obtenir un système artificiel bio-inspiré permettant de reconnaître différents gaz.

Les apports principaux de ces travaux résident dans la nouvelle méthode d'extraction des conductances synaptiques à partir d'enregistrements intracellulaires présentée dans le second chapitre et dans l'étude analytique concernant l'influence du nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus sur la précision des émissions de potentiels d'action des cellules principales au cours d'oscillations successives présenté dans le troisième chapitre. Le premier de ces apports permet d'étudier simultanément la conductance inhibitrice reçue par un neurone et son potentiel membranaire en régime d'émission de potentiel d'action, ce qui, à la connaissance de l'auteur, n'a encore jamais été réalisé. Le second de ces deux apports permet de donner une condition nécessaire à une stratégie d'encodage neuronale de l'information. Cette condition exprime entre autres que plus l'interaction synaptique entre les cellules mitrales et les cellules granulaires est forte, meilleure est la précision de l'encodage de l'information par les oscillations rapides du réseau.

Le premier chapitre est constitué par une présentation de ce qu'est l'olfaction et de ce que l'on connaît de l'anatomie et de la physiologie du bulbe olfactif. La dernière section de ce premier chapitre présente une liste des principaux scénarios quant au rôle de l'inhibition synaptique dans le traitement de l'information olfactive. Le second chapitre présente des analyses de données biologiques enregistrées chez le rat en condition *in vitro*. Dans cette partie est entre autres présentée une nouvelle méthode d'extraction des conductances synaptiques reçues par le neurone. Le troisième chapitre présente des résultats de modélisation reprenant des informations acquises dans le chapitre précédent. Dans ce troisième chapitre est présentée une analyse mathématique montrant que la précision de l'activité des cellules principales du bulbe olfactif dépend des caractéristiques de la réception d'événements synaptiques inhibiteurs. Cette relation permet de prédire que la robustesse du code neuronal transmis par le bulbe olfactif nécessite une interaction entre cellules mitrales et cellules granulaires suffisante. Le quatrième chapitre conclut ces travaux.



# Chapitre 1

## L'olfaction et le système olfactif

### 1.1 L'olfaction

Le soleil se couche à l'horizon. Les bruits du jour laissent place peu à peu aux cris des animaux nocturnes. Après une longue journée passée à brouter les herbes éparses de la savane, les antilopes se regroupent en troupeau pour aller boire à la mare d'eau la plus proche. Elles savent qu'à ce moment précis, elles courent le risque d'être chassées par des fauves affamés. Bien qu'elles soient très rapides, l'issue de la course avec un lion est incertaine et la probabilité pour ces antilopes de finir déchiquetées par des crocs acérés non négligeable. Pour anticiper et éviter le pire, elles sentent. Elles sentent de toutes leurs forces car de cette capacité dépend leur survie.

Ce que nous appelons odeur est l'expression perceptive issue de la rencontre entre des molécules et le système olfactif. La définition d'une odeur étant plus de nature perceptive que chimique ou physique, son étude rentre dans le champ de la psychophysique [Keller et Vosshall, 2004]. On appelle stimulus olfactif l'excitation des récepteurs olfactifs par des molécules. Une molécule particulière générant un stimulus olfactif est appelée un odorant. Les odorants peuvent être présents dans un milieu liquide ou gazeux. On parle donc d'olfaction que ce soit pour les êtres humains ou pour les poissons.

#### 1.1.1 Les fonctions de l'olfaction

L'olfaction est une caractéristique du monde vivant. Erwin Schrödinger (prix Nobel de physique en 1933) n'a pas étudié la Vie que par l'intermédiaire des chats. Il présente les organismes vivants comme des systèmes physiques consommant de l'énergie externe afin de conserver leur organisation interne qui tendrait, sinon, au désordre [Schrödinger, 1944]. Ilya Prigogine (prix Nobel de chimie en 1977) a affiné cette idée en rapprochant le monde vivant des réactions chimiques loin de l'équilibre thermodynamique (consommant de l'énergie), celles-ci pouvant alors générer une auto-organisation des éléments permettant la dissipation de l'énergie consommée [Prigogine et Stengers, 1984]. Maturana et Varela ont nommé ce principe d'auto-organisation comme "autopoïétique" si les produits des réactions chimiques du système favorisent la continuation des réactions qui les ont générées. Ils insistent sur la notion d'interface démarquant non seulement topologiquement le système vivant mais constituant également le lieu d'échanges d'énergie permettant le filtrage des entrants. La cognition est alors considérée comme le reflet de la sophistication du fonctionnement de cette membrane [Maturana et Varela, 1980].

Dans ce cadre, l'olfaction se situe dans la nature semi-ouverte de la séparation entre l'organisme et son milieu. Elle donne, comme la gustation, des informations essentielles sur la composition chimique du

milieu environnant. L'organisme étant constitué par un réseau de réactions chimiques, l'intervention de molécules étrangères à ces cycles mettrait en péril tout le système. Une analyse et un filtrage de celles-ci est donc essentiel afin de reconnaître celles bénéfiques au système (aliments) de celles qui sont néfastes (poisons).

Cette fonction est si importante qu'elle est apparue très tôt dans l'évolution du monde vivant. Les bactéries ont, sur le pourtour de leur membrane, des récepteurs chimiques leur permettant d'analyser leur environnement sans pour autant permettre à toutes les molécules de franchir leurs membranes. [Alder, 1969]. Des organismes multicellulaires relativement primaires comme le ver *Caenorhabditis Elegans* sont dotés d'un système olfactif rudimentaire mais dont une part des constituants est identique à ceux des mammifères [L'Etoile et Bargmann, 2000]. Ceci suggère une grande ancienneté dans la phylogénie du système olfactif, les constituants restant les mêmes mais leur spécialisation dépendant du mode de vie des organismes. Deux espèces provenant de la même souche peuvent ainsi voir leur spectre de récepteurs chimiques se spécialiser [McBride, 2007].

L'olfaction ne sert pas qu'à l'alimentation. Une utilisation importante en est faite en tant que support de communication. Ces odeurs émises par les animaux sont alors appelées phéromones. Pour de nombreuses espèces animales telles que les fourmis, le support chimique est le vecteur principal de communication entre les individus. L'analyse des phéromones a engendré chez certaines espèces comme les rongeurs (pas chez l'être humain) [Shepherd, 2007], l'apparition d'un système neuronal qui y est exclusivement dévolu. Il est constitué d'un ensemble séparé de récepteurs chimiques regroupés au sein d'une structure appelée l'organe voméronasal et d'une seconde structure neuronale dédiée au traitement des informations appelée le bulbe olfactif accessoire [Eisthen, 1992]. Alors que, chez les êtres humains, beaucoup de gènes codant les récepteurs aux phéromones ne sont plus exprimés, il apparaît que nos réactions et jugements sont en partie guidées par notre odorat [Kovacs et al., 2004].

Outre la recherche d'aliments et la communication intra-espèce, l'olfaction sert également à la détection de dangers. Ainsi des animaux pourront sentir l'arrivée d'un prédateur avant que celui-ci n'ait les capacités physiques de les atteindre. D'autres utilisations moins communes existent. Certaines plantes carnivores dégagent une odeur qui attire des insectes qui se posent et se retrouvent englués ou bien noyés, servant alors de compléments nutritifs.

### 1.1.2 Le mécanisme olfactif

Généralement, l'olfaction est couplée avec la respiration, que celle-ci soit aérienne ou aquatique. Dans ce cas, la prise d'oxygène se fait par une contraction musculaire entraînant un afflux d'air (resp. eau) vers les poumons (resp. branchies). Lors de ce trajet, une partie du fluide entre en contact avec une paroi sur laquelle se situent différents récepteurs chimiques. Ceux-ci s'activent en fonction des caractéristiques des molécules reçues. Les insectes ont, quant à eux, une organisation anatomique très différente. Leurs organes respiratoires sont disséminés sur tout le corps (sous la carapace) et les récepteurs chimiques sont situés sur les antennes. Respiration et olfaction sont alors totalement séparées.

De par le transport des molécules grâce à la fluidité du milieu, l'olfaction est un moyen privilégié pour la recherche géographique de nourriture, de dangers ou encore de partenaires sexuels. Ce comportement de recherche est exprimé par des stratégies exploratoires qui dépendent des caractéristiques mécaniques du milieu [Balkovsky et Shraiman, 2002].

### 1.1.3 Les performances du système olfactif

Les propriétés chimiques des molécules pouvant être radicalement différentes en fonction d'une "petite" dissemblance dans leur structure géométrique ou leur composition, le système olfactif doit permettre une

analyse très fine quant à la nature du composé chimique. Comme prouesse du monde animal, on peut citer la souris et la mite qui semblent capables de discerner deux énantiomères [Ma et Shepherd, 2000, Ulland et al., 2006]. Dans la même catégorie, chez l'Homme, le changement d'un atome transformant l'octanol en acide octanoïque changera sa senteur de rose en odeur se rapprochant d'un aliment avarié.

La détection d'une molécule est conditionnée à un seuil limite de concentration. Celui-ci dépend de l'espèce et de la nature chimique étudiée. Il varie également en fonction des individus. La mesure de concentration des molécules au sein du substrat se donne en parties pour millions (ppm) ou parties pour trillions (ppt) exprimant ainsi la proportion, au sein d'une même unité volumétrique, de molécules d'une certaine nature par rapport au nombre total de molécules du milieu dans lequel elles évoluent. Le seuil de détection peut descendre à quelques dizaines de parties pour trillions chez la souris pour certains aldéhydes [Laska et al., 2006].

En condition écologique, le système d'analyse des informations olfactives doit permettre la reconnaissance d'une odeur quelle que soit sa concentration afin de déterminer la nature de la source odorante indépendamment de sa distance. Bien qu'assez robuste vis-à-vis de la concentration, l'olfaction de l'Homme peut conduire celui-ci à considérer une molécule comme le *diphenyl méthane* comme sentant le géranium ou bien l'orange en fonction de sa concentration [Gross-Issendorf et Lancet, 1988]. A part certaines molécules, la perception des odeurs reste identique sur de larges gammes de concentrations.

L'analyse des signaux odorants doit également permettre de séparer différentes odeurs entre elles afin, par exemple, de reconnaître l'odeur d'un prédateur au milieu d'un environnement changeant. L'être humain peut détecter jusqu'à 12 composés différents au sein d'une odeur [Jinks et Laing, 1999]. Pourtant, une odeur peut aussi bien résulter d'un seul type de molécule que de multiples substances chimiques combinées en certaines proportions. Le système d'analyse doit donc effectuer à la fois une tâche de segmentation et une tâche de regroupement des odorants.

Ce problème se retrouve dans d'autres systèmes perceptifs tels que la vision et l'audition. En effet, la reconnaissance visuelle d'objets met en jeu à la fois la reconnaissance des constituants mais aussi une synthèse plus globale. Les différences dans la nature de ces stimuli rendent difficile l'application dans l'olfaction des connaissances issues du système visuel ou auditif. Il semble que la similarité entre deux stimuli olfactifs conditionne largement la manière dont sera perçu un mélange de ces deux composés. Plus deux stimuli olfactifs seront proches, plus leur mélange entraînera une perception différente de chacun des deux reçus séparément [Wiltout et al., 2003, Kay et al., 2003].

Les performances du système olfactif sont encore plus impressionnantes quand on considère la nature des stimuli olfactifs. Ceux-ci étant des molécules, toute la richesse des différentes combinaisons possibles d'éléments y est exprimée. Ces structures ne sont pas réductibles à quelques valeurs comme peuvent l'être les phénomènes ondulatoires que sont par exemple les photons et les sons. Ceci engendre une très haute dimensionnalité dans la nature du stimulus. Plus de 10 000 odorants différents ont été recensés.

Chacun d'eux n'est pas associé à un récepteur spécifique. Pour détecter toutes ces molécules, on compte par exemple environ 1000 récepteurs différents chez la souris et 4000 chez l'Homme [Crasto et al., 2001] [Godfrey et al., 2004]. Chacun des types de récepteurs réagit à un panel de structures chimiques plutôt qu'à une molécule en particulier [Duchamp-Viret et al., 1999]. Ainsi, un odorant activera plusieurs familles de récepteurs et une famille de récepteurs peut être activée par plusieurs molécules différentes. L'activation des neurones récepteurs olfactifs est ainsi très répartie au niveau de l'épithélium olfactif, les sous-populations de récepteurs activés par différentes odeurs se recouvrant en large proportion [Ma et Shepherd, 2000].

### 1.1.4 Conclusion : Un système olfactif performant à la fois commun et différencié

Les performances de l'olfaction animale sont encore loin d'être atteintes par les systèmes artificiels [Röck et al., 2008]. La haute dimensionnalité du stimulus nécessite un appareillage complexe pour les capteurs chimiques mais également une analyse des signaux performante. Dans ces deux domaines beaucoup de choses restent à faire. Il est d'autant plus intéressant de comprendre et de s'inspirer de la biologie car elle fournit un exemple concret de système ayant résolu ces différents problèmes.

Les différents systèmes olfactifs sont adaptés au mode de vie des espèces qui en sont pourvues. Que ce soit au niveau de la forme des organes sensoriels ou au niveau comportemental, chaque animal possède son propre fonctionnement. Mais, répondant à des objectifs semblables dans tout le règne animal, les constituants tels que les récepteurs chimiques sont très semblables d'un animal à l'autre [Jacquin-Joly et Merlin, 2004]. De même, le schéma général de liaison entre différentes parties ou fonctionnalités semble être assez conservé dans une large part du règne animal [Hildebrand et Shepherd, 1997]. Cette ressemblance est principalement perceptible au niveau de l'organisation nerveuse. Par exemple, un insecte dont le système nerveux est très différent de celui d'un mammifère, possède des structures dédiées au traitement olfactif appelées "lobes antennaires" se rapprochant par bien des égards de son équivalent chez le vertébré : le bulbe olfactif [Kay et Stopfer, 2006].

## 1.2 Anatomie et physiologie du système olfactif chez les vertébrés

Le système olfactif transforme une information chimique en information spatio-temporelle constituée par des potentiels d'action de neurones. Cette transcription nécessite différentes étapes de traitement d'informations telles que codage-décodage, synthèse, détection de similarités... Chacun des constituants responsable du transfert d'informations entre les neurones récepteurs et le cortex olfactif a un rôle computationnel dépendant de son anatomie, de sa physiologie et de celle des éléments avec lesquels il interagit. L'étude séparée de ces différents constituants fortement intriqués peut entraîner une incompréhension du schéma global. Pourtant la complexité du système rend nécessaire cette démarche préliminaire.

### 1.2.1 Anatomie générale

Que ce soit chez les mammifères [Lledo et al., 2005], les oiseaux [Gomez et Celi, 2008] ou les poissons [Hamdani et Doving, 2007], la première étape du système olfactif est très semblable. Des récepteurs chimiques appelés "neurones récepteurs olfactifs" (NROs) se situent sur un support dédié appelé "l'épithélium olfactif" (voir le schéma 1.1). Les différentes familles de ces récepteurs se projettent, vers des structures glomérulaires, formant ainsi le nerf olfactif. Ces glomérules constituent une couche superficielle de ce qu'on appelle les bulbes olfactifs (un pour chaque narine). Ceux-ci ont une forme oblongue. Chacun est constitué de six couches concentriques (voir l'anatomie sur le schéma 1.2) :

1. le nerf olfactif
2. les glomérules et cellules périglomérulaires
3. le plexiforme externe
4. les cellules mitrales et cellules à panaches
5. le plexiforme interne
6. les cellules granulaires

En sortie des deux bulbes, les axones provenant des cellules mitrales des bulbes olfactifs se rassemblent pour former deux tractus olfactifs (un pour chaque bulbe). Ceux-ci se projettent vers le cortex olfactif

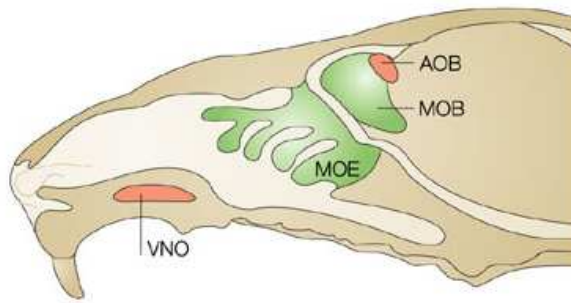


FIG. 1.1 – Schéma présentant la localisation de l'organe voméronasal (VNO), de l'épithélium olfactif (MOE), du bulbe olfactif principal (MOB) et du bulbe olfactif accessoire (AOB) chez le rat. Image adaptée de [Lledo et al., 2005].

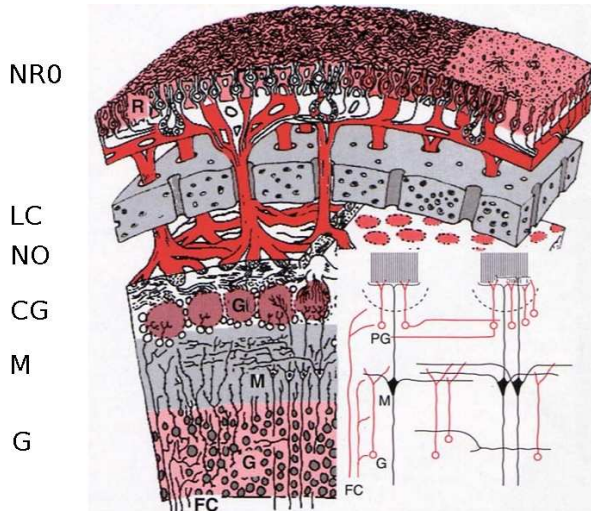


FIG. 1.2 – Schéma présentant une coupe transversale du bulbe olfactif. De haut en bas, Les neurones récepteurs olfactifs (NRO), la lame criblée (LC), le nerf Olfactif (NO), la couche glomérulaire (CG), les corps cellulaires des cellules mitrales (M), les corps cellulaires des cellules granulaires (G), les fibres centrifuges (FC). En encart en bas à droite, un schéma de la connectivité des différents constituants, l'arc de cercle en pointillé représente les glomérules, (PG) représente les cellules périclomérulaires, (M) les cellules mitrales, (G) les cellules granulaires, (FC) les Fibres Centrifuges. Image tirée du site Internet [http : //olfac.univ – lyon1.fr /documentation/olfaction/medecine\\_sciences /medecine\\_sciences – 2.html](http://olfac.univ-lyon1.fr/documentation/olfaction/medecine_sciences/medecine_sciences-2.html) réalisé par André Holley et Gille Sicard.

primaire (voir la morphologie des tractus olfactifs sur le schéma 1.3). Comparée aux autres voies sensorielles, l'olfaction présente la distinction majeure de ne pas (ou peu chez certaines espèces) innervier le thalamus [Shepherd, 2007].

### 1.2.2 Les neurones récepteurs olfactifs

Chez les vertébrés, les neurones récepteurs olfactifs (NROs) sont des cellules situées dans l'épithélium olfactif et spécialisées dans la détection de substances chimiques. L'épithélium olfactif d'un être humain adulte a pour dimension approximative 2cm sur 5cm et est situé au fond de la cavité nasale. Chez la souris, on a estimé à 5 millions le nombre de NROs présents au sein de l'épithélium olfactif [Zhou et al., 2001]. L'organisation spatiale des NROs peut être décomposée en 4 grandes zones que ce soit au niveau de l'expression des gènes définissant les récepteurs [Buck, 1996] ou bien au niveau de leurs réponses [Scott et al., 1997] (voir schéma 1.4). Chaque récepteur semble se cantonner à une unique zone, ces zones étant symétriques par rapport aux deux narines.

Les NROs sont des neurones bipolaires [Getchell, 1986]. Une dendrite apicale va du corps cellulaire jusqu'à la surface de l'épithélium. A cette extrémité, la dendrite présente un renflement appelé bouton olfactif. Celui-ci se divise en de nombreux filaments appelés cils olfactifs (voir leur morphologie sur le schéma 1.5.A). A la surface de ces cils se situent les récepteurs olfactifs (ROs). Ceux-ci sont de différents types. Chaque NRO n'exprime sur ses cils qu'un seul type de récepteurs. Les différents types de récepteurs seront plus ou moins sensibles à certaines substances chimiques.



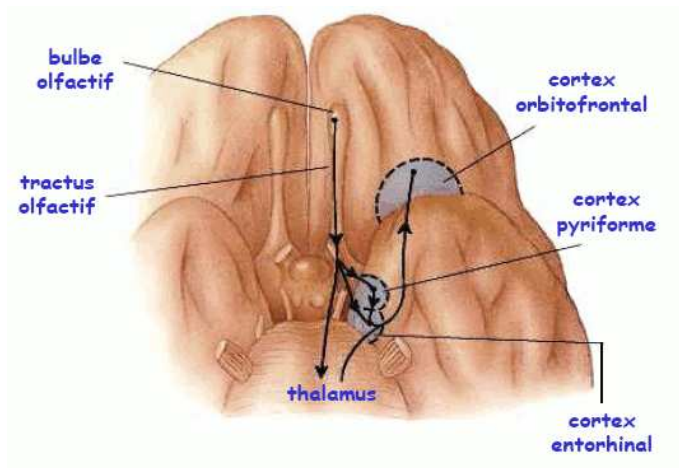


FIG. 1.3 – Schéma présentant les projections du bulbe olfactif chez l'Homme. Image tirée et adaptée de [http : //www.kb.u - psud.fr/etudes - medicales/cours/DCEM1/OLFACTIO N08.pdf](http://www.kb.u-psud.fr/etudes-medicales/cours/DCEM1/OLFACTIO N08.pdf).

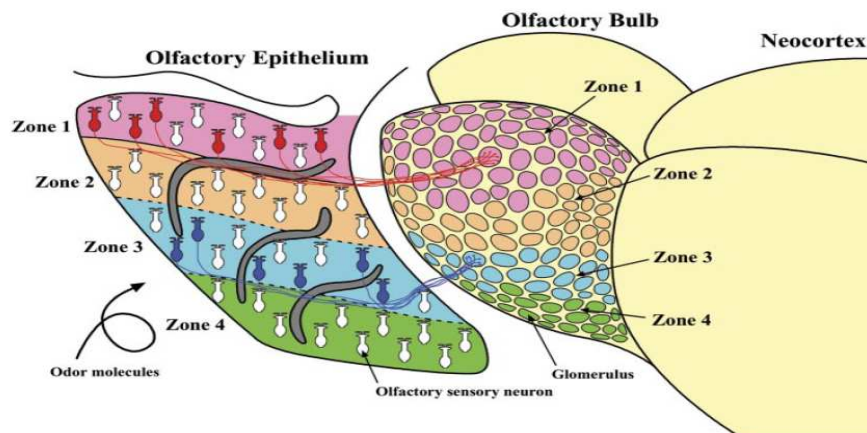


FIG. 1.4 – Schéma présentant les différentes zones de l'épithélium olfactif ainsi que leur correspondance avec des zones de la couche glomérulaire. Image tirée de [Mori et al., 2006].

Les ROs font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G codées dans le génome. L'identification de cette famille de gènes a conduit à la remise du prix Nobel de Physiologie en 2004. Dans ces travaux [Buck et Axel, 1991], une super-famille de 1000 gènes différents (3% du nombre de gènes total) qui peuvent chacun exprimer un récepteur olfactif différent a été présentée. Cela fait de cette famille de gènes la plus importante de tout le génotype. Chez la souris le nombre de gènes exprimés et donc de récepteurs olfactifs est approximativement de 1000 alors que chez l'Homme il est approximativement de 400. Cette différence semble être issue d'une part de l'inactivation de certains gènes codant l'olfaction chez l'Homme et d'autre part d'une augmentation dans la diversité de ces gènes chez la souris [Niimura et Nei, 2006].

L'activation de ces récepteurs olfactifs au sein des cils entraîne une cascade de réactions chimiques résultant en une dépolarisation du potentiel membranaire du NRO. Si cette dépolarisation dépasse une valeur critique, le neurone émet un potentiel d'action. Ce potentiel d'action généré près du soma se propage ensuite le long d'un axone non-myélinisé. Les axones des NROs se rassemblent et traversent la lame criblée qui sépare la cavité nasale (où se situe l'épithélium olfactif) et la cavité cérébrale (où se situent les bulbes olfactifs). Tous les axones exprimant la même famille de récepteurs convergent vers une structure appelée "glomérule".

Les neurones récepteurs olfactifs présentent une activité spontanée pouvant être de plusieurs potentiels d'action par seconde chez le rat. Chacun de ces neurones réagit à une grande variété de molécules chimiques. L'intensité de leur réponse est modulée en fonction de l'espèce chimique et de sa concentration. Leur réaction envers un stimulus peut se caractériser soit en une augmentation soit en une diminution de l'activité par rapport à celle spontanée (voir illustration avec l'enregistrement fig. 1.5.B). Une même cellule peut être excitée par certaines molécules et inhibée par d'autres. L'excitation reste la réaction privilégiée puisqu'elle constitue plus de 90% des réponses significatives. Ainsi, une odeur engendre une augmentation moyenne de l'activité de la totalité des neurones récepteurs [Duchamp-Viret et al., 1999]. Si plusieurs milliers de NRO d'une même famille convergent vers un même glomérule et s'activent à près de 100 potentiels d'actions par seconde, le glomérule récepteur est alors le siège d'une intense activité synaptique.

Ce que détectent exactement les NROs reste encore assez méconnu. Ils semblent être sensibles à la géométrie moléculaire comme la longueur des chaînes carbonnées ainsi qu'aux groupes chimiques actifs [Uchida et al., 2000]. Leur comportement semble encore plus difficile à cerner puisque les NROs sont non seulement sensibles aux substances chimiques mais également aux flux d'air qui les amènent, faisant d'eux des récepteurs mécaniques [Grosmaître et al., 2007]. Ils sont donc sensibles à la nature de l'odorant, sa concentration et à la dynamique de mise en contact [Krivan et al., 2002].

Les neurones récepteurs olfactifs ont la particularité de se régénérer en quelques dizaines de jours [Herzog et Otto, 1999]. Ils constituent un des premiers exemples clairement identifiés de neurogénèse continue au sein du système nerveux central. Celle-ci se produit au sein de l'épithélium olfactif. Des cellules dites "basales" se différencient pour se transformer en neurones récepteurs olfactifs. Les axones de ces neurones sont ensuite guidés vers les glomérules par des cellules gliales engainantes. Cette caractéristique est d'une grande importance dans les tentatives de traitement des lésions neuronales comme celles pouvant survenir dans la moelle épinière [Raisman, 2001].

### 1.2.3 Les glomérules

Les glomérules sont des structures sphériques situées sur le pourtour des bulbes olfactifs. Elles peuvent avoir un diamètre de quelques dizaines ou bien quelques centaines de microns selon les espèces animales [Chen et Shepherd, 2005]. Chaque glomérule reçoit les axones issus d'une même famille de récepteurs olfactifs [Mombaerts, 2004]. Il semble que les NROs provenant d'une même zone de l'épithélium olfactif se connectent à des glomérules proches spatialement. De plus, les glomérules présentant des domaines de sensibilité proches sont spatialement groupés [Scott et al., 1997]. Au sein de ce glomérule, les NROs

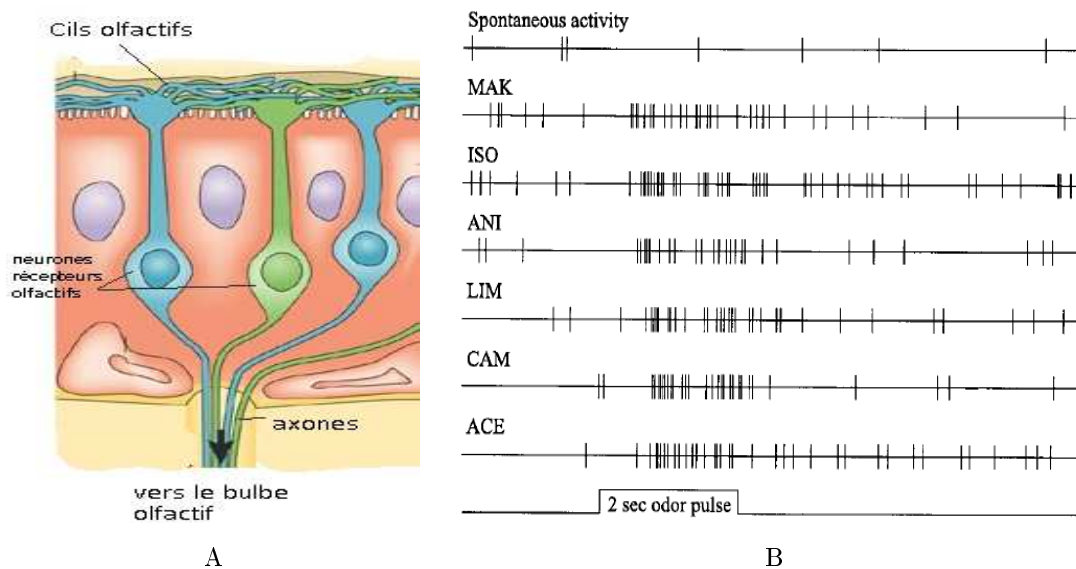


FIG. 1.5 – **A** : Schéma présentant l'anatomie des neurones récepteurs olfactifs situés dans l'épithélium olfactif. Image tirée et adaptée de [Mombaerts, 2004]. **B** : Enregistrements extracellulaires des potentiels d'action émis par un neurone récepteur olfactif. De haut en bas : l'activité spontanée (sans stimulation) et l'activité pour 6 molécules différentes. La trace la plus basse représente les 2 secondes durant lesquelles le récepteur est stimulé par une odeur. Image tirée de [Duchamp-Viret et al., 1999].

réalisent des synapses sur les dendrites de cellules mitrales ou sur les dendrites de cellules à panache (voir section 1.2.5). Les dendrites de cellules juxtaglomérulaires sont également présentes au sein de ces structures [Urban et Sakmann, 2002].

Ces différentes synapses sont séparées spatialement au sein d'un glomérule. Une première zone constitue le lieu prédestiné aux synapses axodendritiques et dendroaxoniques entre l'axone du nerf olfactif et les dendrites des cellules relais et des cellules juxtaglomérulaires. Une seconde partie est dédiée aux interactions dendrodendritiques entre les cellules relais et les cellules juxtaglomérulaires [Kosaka et al., 1998] (voir la photo et l'illustration d'une coupe de glomérule fig. 1.6).

Le taux de convergence chez les vertébrés est approximativement de 5 000-10 000 NROs pour 1 glomérule [Chen et Shepherd, 2005]. Ce taux exceptionnellement élevé peut servir plusieurs fonctions dont voici une liste non exhaustive : maintenir un nombre de connexions synaptiques à peu près constant entre les cellules mitrales et les NROs malgré le continuel renouvellement de ces derniers ; amplifier la réponse et prévenir la défaillance fonctionnelle de plusieurs NROs d'une même famille ; favoriser la synchronisation des potentiels d'actions émis par les NROs par un mécanisme appelé l'interaction éphaptique [Kemermans et Fahrenfort, 2004].

La paroi externe d'un glomérule est constituée d'un arrangement de cellules gliales. Le rôle de ces astrocytes apparaît particulièrement important. L'information d'une famille d'ORNs étant très peu redondante au niveau glomérulaire puisqu'elle est transférée seulement via un ou deux glomérules, l'endommagement d'un glomérule engendrerait une perte d'informations précieuses. Les astrocytes forment une sorte de bouclier [Valverde, 1999] pouvant protéger la connexion synaptique primordiale entre le nerf olfactif et les cellules mitrales. Ils semblent également pouvoir empêcher les ions émis à l'intérieur d'un glomérule de se diffuser vers d'autres glomérules, contribuant ainsi à leur ségrégation fonctionnelle [Jan et Westbrook, 2005]. Enfin ils semblent contribuer à guider les axones des NROs régénérés vers les glomérules correspondant à leur famille [Bailey et al., 1999].

Les synapses axodendritiques entre le nerf olfactif et les cellules relais ainsi que les cellules juxtaglomé-

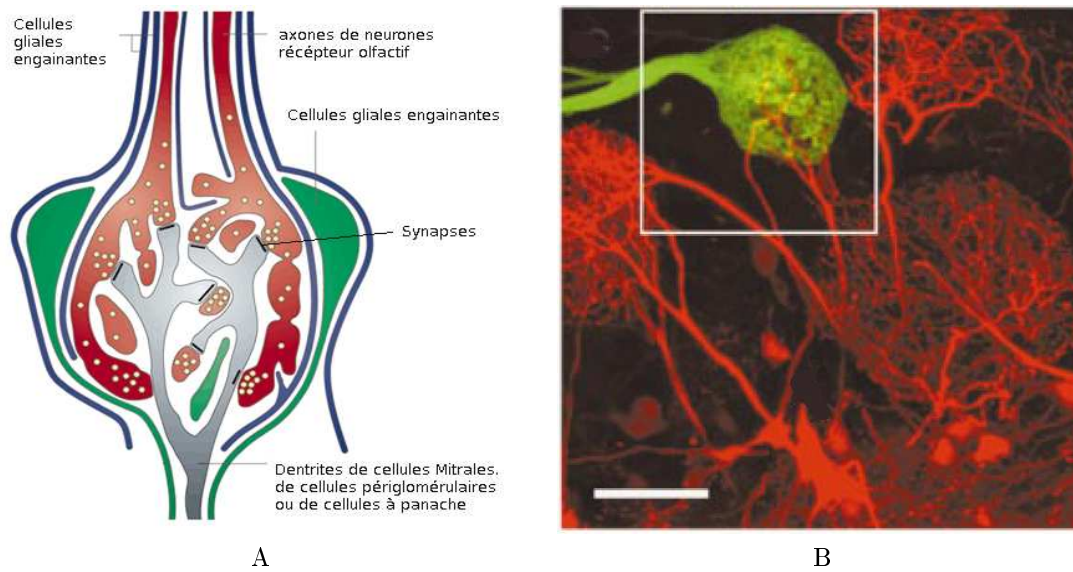


FIG. 1.6 – **A** : Schéma représentant la coupe transversale d'un glomérule. Image tirée et adaptée de [Raisman, 2001]. **B** : Reconstruction de microscopie confocale d'un glomérule chez la souris. Image tirée et adaptée de [Belluscio et al., 2002].

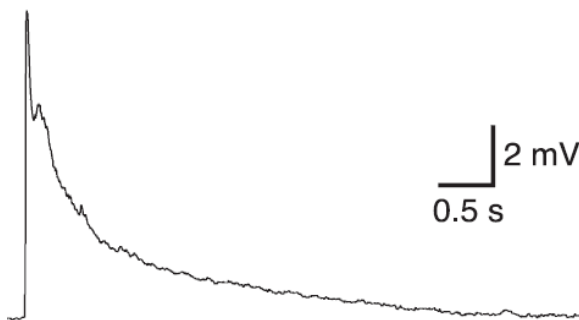


FIG. 1.7 – Enregistrement intracellulaire présentant la dépolarisation d'une cellule mitrale due à la stimulation par un choc électrique de 20V effectué sur le nerf olfactif chez le rat. Image tirée de [Jan et Westbrook, 2005].

ruales sont glutamatergiques [Aroniadou-anderjaska et al., 2000] et entraînent une excitation des cellules post-synaptiques via des récepteurs AMPA et NMDA [Chen et Shepherd, 2005]. Ces derniers récepteurs sont responsables en large partie du potentiel post-synaptique de longue durée (plusieurs secondes) issu d'un choc électrique sur le nerf olfactif [Chen et Shepherd, 2005] (voir enregistrement intracellulaire fig. 1.7). Les récepteurs AMPA semblent, quant à eux, avoir la capacité de synchroniser les potentiels d'action de cellules mitrales provenant d'un même glomérule [Schoppa et Westbrook, 2002]. L'excitation des cellules mitrales entraîne également la libération de glutamate au sein du glomérule. Ainsi, l'activation des cellules relais au sein d'un glomérule entraîne non seulement l'excitation des autres cellules relais de ce même glomérule mais également l'excitation des cellules juxtaglomérulaires [Chen et Shepherd, 2005, Carlson et al., 2000].

Les cellules juxtaglomérulaires (voir section 1.2.4) peuvent avoir une action inhibitrice sur les terminaisons axoniques du bulbe olfactif et sur les dendrites des cellules relais via le neurotransmetteur GABA. Ainsi, un phénomène d'inhibition peut survenir quelques centaines de millisecondes après ce phénomène exciteur [Aroniadou-Anderjaska et al., 1999]. Il semble qu'un mécanisme d'inhibition latérale entre glomérules soit présent avec l'action de cellules périglomérulaires connectées à plusieurs glomérules [Urban et Sakmann, 2002]. Les glomérules sont donc des lieux confinés où se produit une chimie complexe issue de nombreuses synapses de types différents.

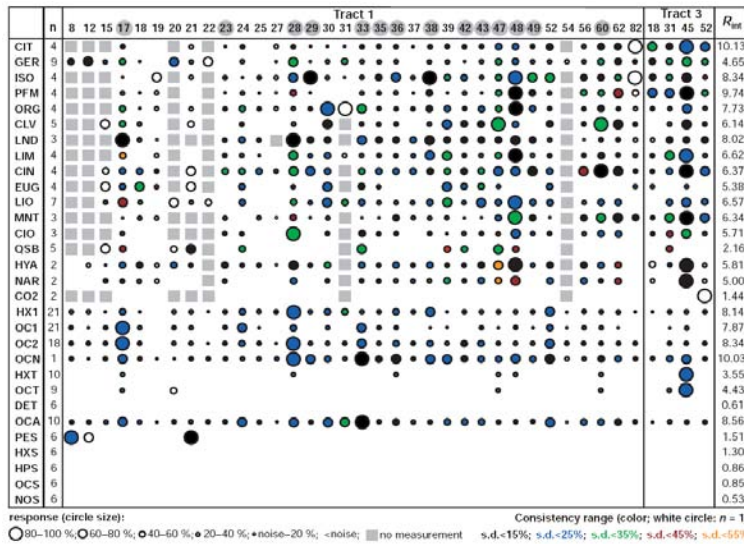


FIG. 1.8 – Tableau présentant des cartes glomérulaires pour différentes odeurs. La taille des cercles représente le taux d'activité enregistré par imagerie calcique. Image tirée et adaptée de [Galizia et al., 1999].

## Les cartes glomérulaires

L'observation avec des techniques d'enregistrement étudiant des signaux à dynamique lente, par exemple l'imagerie par fluophores sensitifs au calcium, révèle chez l'insecte [Galizia et al., 1999] comme chez le rongeur [Xu et al., 2003] des "cartes" d'activité glomérulaire. Sur celles-ci, chaque glomérule a un taux d'activité qui dépend de l'odorant utilisé et de sa concentration. La carte a donc une composante essentiellement spatiale avec la dénomination et la localisation de chacun des glomérules. Il apparaît que cette carte est reproductible pour des individus d'une même espèce. La très haute dimensionalité présente au niveau des géométries moléculaires semble difficilement représentable au niveau d'une carte glomérulaire en 2 dimensions. L'utilisation du codage combinatoire semble être le support de ces différentes cartes puisque, bien que chacune soit différente des autres, elles peuvent avoir des parties de codage (taux d'activité de certains glomérules) semblables (voir les exemples de cartes glomérulaires fig. 1.8). En d'autres mots, un même glomérule peut répondre à plusieurs odorants et un odorant active plusieurs glomérules [Galizia et al., 1999].

Il apparaît que des caractéristiques chimiques proches entraînent des cartes d'activations proches. Il est pourtant difficile d'avoir une mesure de distance entre propriétés chimiques de molécules pouvant être rapprochée d'une mesure de distance entre cartes d'activation glomérulaire. Cette notion de similarité entre molécules pourrait être hiérarchisée avec le mélange de facteurs principaux, comme les groupes fonctionnels, et de facteurs secondaires, comme la longueur de la chaîne carbonée [Uchida et al., 2000].

Au sein d'une carte, l'identité des glomérules ainsi que leur activité semblent varier en fonction de la concentration de l'odorant [Meister et Bonhoeffer, 2001]. Plus celui-ci est concentré, plus le nombre de glomérules activés de la carte est important. Les mélanges d'odeurs compliquent le phénomène de génération de cartes. Si chacune des molécules engendre une carte d'activité propre, qu'en est-il de l'activation glomérulaire engendrée par le mélange de plusieurs de ces molécules ? Il semblerait que, aussi bien chez l'insecte [Carlsson et al., 2007] que chez le rongeur [Grossman et al., 2008], la nouvelle carte engendrée représente assez fidèlement l'addition des cartes normalement produites par les différents constituants. Au contraire, la stimulation par deux odorants très proches en termes de cartes produites semble engendrer une réaction différente [Wiltout et al., 2003].

Ces cartes statiques ne reflètent pas exactement l'activation des glomérules. En effet, de nouvelles technologies permettant une analyse temporelle plus fine présentent un tableau plus dynamique [Spors et Grinwald, 2002] [Spors et al., 2006]. Au sein d'une carte, l'activité d'un glomérule peut varier au cours d'un cycle respiratoire [Spors et al., 2006]. Un odorant active différents glomérules selon une certaine

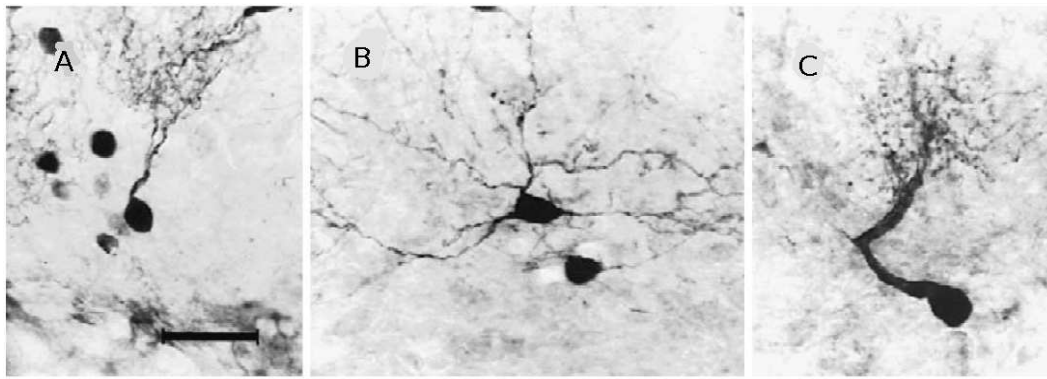


FIG. 1.9 – Photographies des cellules juxtaglomérulaires par immunofluorescence. (A) Une cellule péri-glomérulaire. (B) Une cellule à axone court. (C) Une cellule à panache superficielle. Le trait noir en bas à gauche de la figure A représente une échelle de 25 microns. Image tirée et adaptée de [Crespo et al., 1997]

séquence [Spors et Grinwald, 2002]. Avec une augmentation de la concentration de l'odorant, l'ordre d'allumage des glomérules semble conservé, son rythme par contre s'accélère et de nouveaux glomérules jusqu'alors silencieux s'activent également [Spors et Grinwald, 2002]. Les causes de ces fluctuations restent encore peu connues. Parmi les plus probables, on peut citer la dynamique de réactivité propre des différentes populations de NROs (voir section 1.2.2) ou une inhibition synaptique au niveau des terminaisons axoniques du nerf olfactif [Waschowiak et Cohen, 1999]. Celle-ci serait principalement issue des connexions intra-glomérulaires [McGann et al., 2005].

Même si la composante dynamique est présente, avec des constantes de temps de l'ordre de la centaine de millisecondes pour la décroissance en imagerie calcique, celle-ci a peu à voir avec un codage hautement temporel comme celui que constituent les potentiels d'actions d'un neurone unique (temps d'un potentiel d'action  $\approx 1ms$ ). L'activité glomérulaire issue de la convergence d'un grand nombre de neurones récepteurs olfactifs engendre une activité résultante beaucoup plus continue et non une activité de type binaire comme peut l'être celle résultant d'un unique neurone.

#### 1.2.4 Les neurones juxtaglomérulaires

Les neurones juxtaglomérulaires, c.à.d. ceux dont le corps cellulaire est proche de la couche glomérulaire, sont divisés en trois familles : les neurones superficiels à axone court (fig. 1.9.B), les cellules superficielles à panache (fig. 1.9.C) et les cellules péri-glomérulaires (fig. 1.9.A). Les cellules péri-glomérulaires constituent la famille la plus nombreuse des trois. Les dendrites de ces cellules se projettent au sein des glomérules et semblent avoir des contacts synaptiques avec la terminaison du nerf olfactif ainsi que les dendrites des cellules relais [Pinching et Powell, 1971]). Elles peuvent connecter d'autres cellules péri-glomérulaires ou relier plusieurs glomérules dans le même arbre dendritique [Puopolo et al., 2005]. Les cellules superficielles à axone court sont moins nombreuses. Leurs dendrites sont situées au niveau de la couche glomérulaire et leurs axones peuvent se projeter jusqu'à la couche des cellules granulaires [Scott et al., 1986].

Une certaine hétérogénéité des cellules péri-glomérulaires dans leurs morphologies et l'expression de différents types de neurotransmetteurs font d'elles une famille potentiellement multi-fonctionnelle [Puopolo et Belluzzi, 1998]. Il semble pourtant qu'elles soient majoritairement de type GABAergique [Panzanelli et al., 2007] (mais voir aussi [Kosaka et al., 1998]). Elles constituent donc, avec les cellules granulaires, une seconde famille d'interneurones inhibiteurs du bulbe olfactif. Après un choc sur le nerf olfactif, ces cellules ont une dynamique particulière en ce qu'elles produisent soit un potentiel d'action (PA) suivi d'une longue

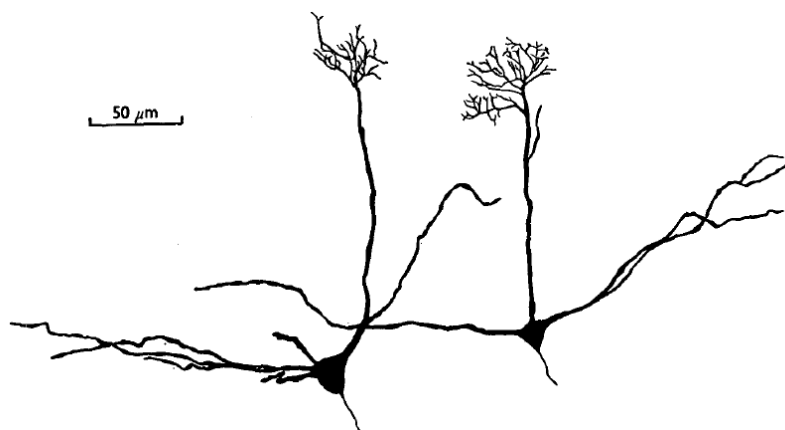


FIG. 1.10 – Dessin issu de l'observation au microscope de deux cellules mitrales marquée à la biocytine. Image tirée et adaptée de [Desmaisons et al., 1999].

dépolarisation (plusieurs dizaines de millisecondes) soit une bouffée de PA. Quand le système est stimulé par une odeur, elles produisent une bouffée de PAs reflétant assez fidèlement la dynamique glomérulaire. Cette longue durée d'activation serait issue des neurotransmetteurs glutamates libérés par les cellules mitrales suite à leur excitation [Wellis et Scott, 1990].

### 1.2.5 Les cellules relais

Les cellules mitrales (CMs) sont considérées comme la principale famille de neurones relais. Elles sont essentielles dans le transfert de l'information olfactive. Elles reçoivent l'activité des NROs par l'intermédiaire de synapses AMPA et NMDA situées au sein des glomérules. En très large majorité, les cellules mitrales ne sont reliées qu'à un seul glomérule. On compte quelques dizaines de cellules mitrales par glomérule [Urban et Sakmann, 2002]. A raison de 1000 glomérules chez la souris, on peut envisager une population d'approximativement 50000 cellules mitrales par bulbe olfactif.

Ces neurones ont une morphologie particulière. Leurs dendrites se décomposent en deux parties. Un premier arbre dendritique apicale se développe au sein d'un glomérule où il établit des synapses avec les axones provenant des NROs. Cet arbre se déploie donc radialement de la couche glomérulaire à la couche de cellules mitrales, mesurant ainsi chez le jeune rat une longueur de 200 à 400 microns [Debardieux et al., 2003]. Un second arbre dendritique basal, aussi appelé dendrite secondaire, est situé au niveau du corps cellulaire (voir dessin issu d'une observation au microscope fig. 1.10). Ses dendrites déployées de manière latérale peuvent faire plus d'un millimètre de long. Elles réalisent des synapses dendro-dendritiques avec les cellules granulaires. Les synapses mitrale->granule sont de type excitatrices. Les corps cellulaires des mitrales sont tous situés sur une mince couche du bulbe olfactif. Les axones des cellules mitrales sont orientés vers le centre du bulbe olfactif où ils s'y rassemblent pour former le tractus olfactif.

Les cellules à panache ou cellules touffues sont également des neurones relais du bulbe olfactif. Leur différence fondamentale avec les cellules mitrales provient d'un corps cellulaire situé au niveau de la couche plexiforme externe, soit moins en profondeur que les corps cellulaires des cellules mitrales (voir photographie fig. 1.11). A l'instar de ces dernières, ils possèdent un arbre dendritique décomposable en deux sous-arbres qui se développent l'un au sein d'un glomérule et l'autre de manière latérale.

La réponse d'une cellule mitrale est peu robuste vis-à-vis d'une stimulation constante non-bruitée supra-liminaire (voir fig. 1.12). Les temps d'émissions de potentiels d'action deviennent de moins en moins précis au fur et à mesure que se prolonge la stimulation. Il apparaît ainsi une accumulation d'imprécisions dans la séquence de PAs générée. Ceci peut être d'autant plus dommageable que la stimulation des cellules mitrales est issue d'une multitude d'afférences de NROs ce qui entraîne un stimulus lent. Un mécanisme potentiellement correcteur réside dans les variations des stimulations. Si la cellule est mise

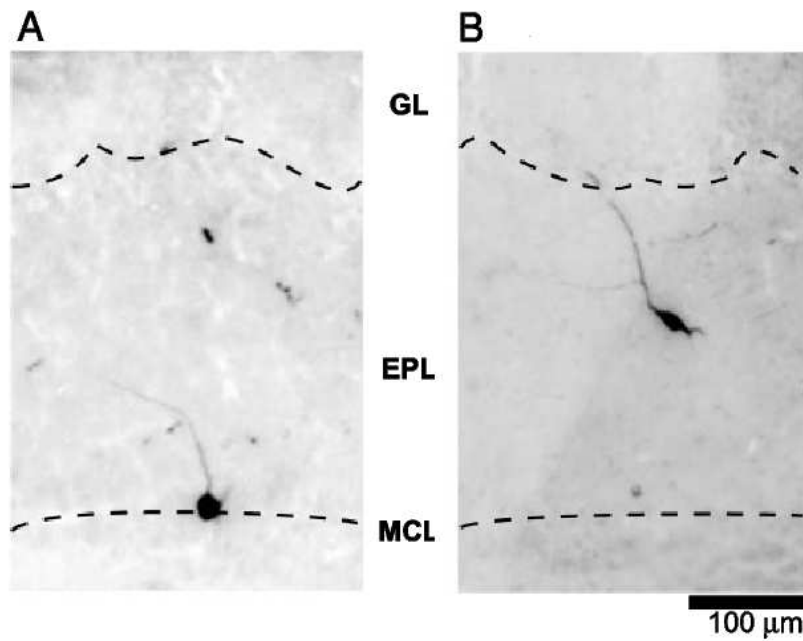


FIG. 1.11 – Photographies présentant la différence de position entre les corps cellulaires des cellules mitrales (à gauche) et celui des cellules à panache (à droite) par rapport à la couche glomérulaire (GL), la couche plexiforme externe (EPL) et la couche de cellules mitrales (MCL). Image tirée et adaptée de [Nagayama et al., 2004].

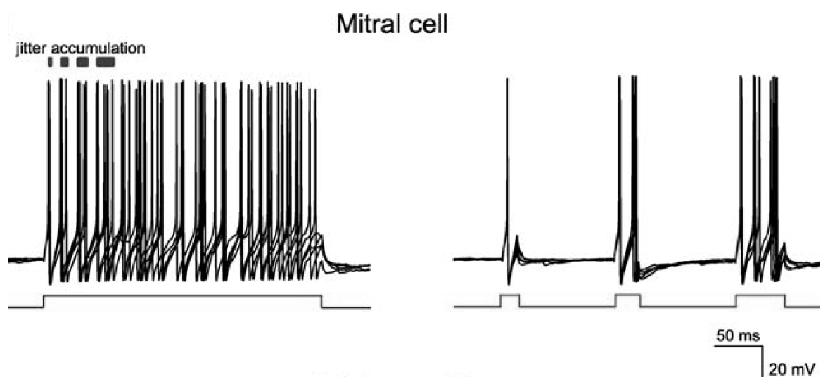


FIG. 1.12 – Enregistrement d'une cellule mitrale soumise à un courant injecté constant (à gauche) et fluctuant (à droite). Image tirée et adaptée de [Schaefer et al., 2006].

transitoirement en phase sous-liminaire puis de nouveau en phase supra-liminaire, la variabilité dans les PAs suivants diminue d'autant plus que la phase sous-liminaire dure longtemps. Suite à cette transition, la cellule recommence à accumuler les imprécisions et le temps d'émission des PA redevient de moins en moins robuste. De la même manière, alors qu'un signal à composante continue entraîne une réponse non-reproductible, l'ajout dans celui-ci d'une composante oscillante engendrant une succession de phases supra et sous-liminaire accroît la précision neuronale. Il en résulte que si deux signaux continus différents sont utilisés pour stimuler une cellule mitrale, la réponse de celle-ci sera clairement différentiable avec l'ajout d'une composante oscillante. Sans elle, le problème est beaucoup plus difficile [Balu et al., 2004] [Schaefer et al., 2006].

Les cellules mitrales possèdent des caractéristiques oscillantes au sein même de leur membrane [Chen et Shepherd, 1997]. Celles-ci s'amplifient avec la dépolarisation du potentiel membranaire. Plus le potentiel membranaire est important plus la fréquence est élevée. La fréquence instantanée lors des bouffées de PAs [Balu et al., 2004] semble directement liée à ce rythme oscillant [Desmaisons et al., 1999]. Ceci est directement visible sur la courbe de remise à zéro de la phase ou phase-resetting curve (PRC). Celle-ci présente une zone dans laquelle un événement excitateur pourra retarder l'apparition d'un potentiel d'action si le neurone est dans un certain domaine de phase de son oscillation interne [Galan et al., 2005]. Certaines autres études présentent les cellules mitrales comme étant bi-stables. Elles posséderaient alors



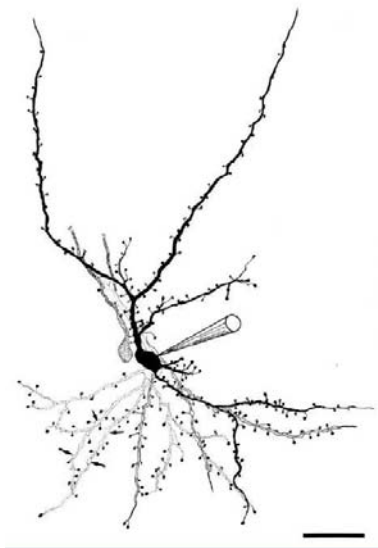


FIG. 1.13 – Dessin issu de l'observation au microscope de 3 cellules granulaires du bulbe olfactif. La barre horizontale en bas à droite représente une longueur de 25 microns. Image tirée et adaptée de [Reyher et al., 1991].

deux régimes de fonctionnement. Un état stable de basse activité et un régime de haute activité, plus dépolarisé, dans lequel les cellules mitrales présenteraient des oscillations internes [Heyward et al., 2001]. La faible reproductibilité de ce résultat suggère une caractéristique peu répandue.

### 1.2.6 Les cellules granulaires

Les cellules granulaires sont des interneurons dont le corps cellulaire fait approximativement une dizaine de microns de diamètre. Celui-ci se situe au niveau de la couche plexiforme interne. Les granules du bulbe olfactif n'ont pas d'axone. Un seul arbre dendritique va du corps cellulaire vers la couche plexiforme externe suivant ainsi une orientation radiale au sein des couches concentriques du bulbe olfactif. Cet arbre fait environ une centaine de microns de long (voir dessin fig. 1.13). Il réalise des synapses dendro-dendritiques avec les dendrites basales des cellules mitrales et des cellules à panache [Price et Powell, 1970]. Les arbres secondaires des mitrales ayant de très longues ramifications, une même cellule granulaire peut avoir des liaisons synaptiques avec des cellules mitrales dont le corps cellulaire est très éloigné géographiquement.

Les liaisons synaptiques granules->mitrales sont de type GABA<sub>A</sub>. Ce neurotransmetteur est inhibiteur et déclenche une hyperpolarisation de la membrane du neurone post-synaptique. Ainsi, une granule constitue un lien inhibiteur indirect entre différentes cellules mitrales qui n'ont pas de contacts synaptiques directs entre elles [Isaacson et Strowbridge, 1998]. Les cellules granulaires semblent recevoir des événements synaptiques inhibiteurs [Nusser et al., 1999]. L'origine de ceux-ci reste incertaine et pourrait provenir des neurones à axones courts (voir section 1.2.4), des retours corticaux (voir section 1.2.11) ou encore d'une inhibition latérale directe entre cellules granulaires. Il semblerait qu'elles puissent recevoir une combinaison de ces différentes interactions [Nusser et al., 2001].

### 1.2.7 L'interaction cellules relais - cellules granulaires

La génération d'un potentiel d'action par une cellule mitrale entraîne une fluctuation de potentiel qui se propage dans tout son arbre dendritique (zone apicale et basale) [Debardieux et al., 2003]. Cette fluctuation libère non seulement du glutamate au niveau du panache de l'arbre dendritique apical (dans les glomérules) [Urban et Sakmann, 2002] mais actionne également des synapses réciproques dendro-dendritiques entre leur arbre dendritique secondaire et l'arbre dendritique des cellules granulaires.

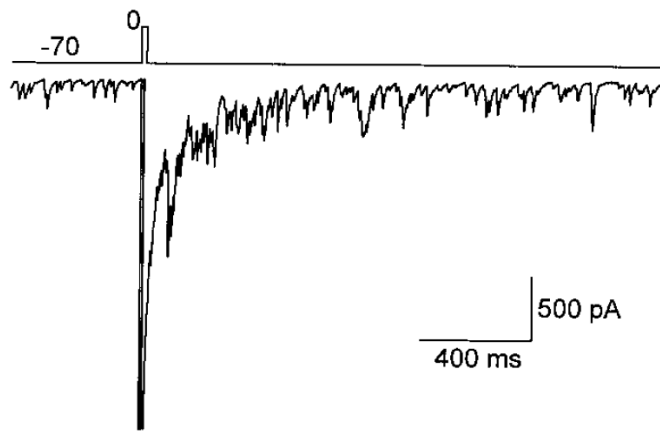


FIG. 1.14 – Enregistrement en voltage-clamp d'une cellule mitrale. En haut le potentiel membranaire de la cellule maintenu à -70mV, sauf durant une stimulation à 0mV pendant 10ms. En bas, le courant membranaire enregistré pendant la même période. Image tirée de [Isaacson et Strowbridge, 1998].

### 1.2.8 L'inhibition récurrente

Les synapses dendro-dendritiques présentent au niveau local la dynamique suivante : le flux d'ions calcium qui se propage le long de l'arbre dendritique secondaire des cellules mitrales déclenche la libération présynaptique de glutamate. Celui-ci active les récepteurs post-synaptiques principalement NMDA mais également non-NMDA des dendrites des cellules granulaires. Ces récepteurs déclenchent en retour la libération de GABA réceptionné par les récepteurs GABA<sub>A</sub> de la dendrite de la cellule mitrale. L'activation des récepteurs NMDA des cellules granulaires entraîne une composante lente dans la dépolarisation du potentiel de membrane des granules. Il s'en suit une libération de neurotransmetteurs GABA générant non pas un événement unique mais un barrage de courants post-synaptiques inhibiteurs mesurable au niveau du corps cellulaire de la cellule mitrale (voir courant synaptique après une brève dépolarisation d'une cellule mitrale fig. 1.14). La distribution temporelle de ces événements inhibiteurs est asynchrone avec une constante de temps de plusieurs centaines de millisecondes [Isaacson et Strowbridge, 1998].

### 1.2.9 L'inhibition latérale

L'activation d'une cellule mitrale peut entraîner l'inhibition d'autres cellules du même type bien qu'elles n'aient pas de synapses entre leurs arbres dendritiques (voir l'influence de l'émission d'un potentiel d'action par une cellule mitrale sur le courant trans-membranaire d'une autre cellule mitrale fig. 1.15). Ceci s'explique par le fait que l'activation d'une synapse mitrale-granule peut se propager dans l'arbre dendritique d'une granule. Celui-ci étant connecté à de nombreuses cellules mitrales, il peut constituer le support pour une inhibition latérale entre cellules mitrales.

Alors que la communication entre synapses distantes se fait habituellement via la propagation axonique d'un potentiel d'action sodium généré au niveau du corps cellulaire, ici, les granules n'ayant pas d'axone, cette communication est issue de mécanismes plus singuliers. La génération d'un potentiel d'action peut se rétropropager au sein de l'arbre dendritique [Egger et al., 2003] constituant ainsi un mécanisme possible pour l'inhibition latérale. Pourtant, l'inhibition latérale perdure avec une injection de TTX (produit chimique censé prévenir la génération de potentiels d'actions) [Isaacson et Strowbridge, 1998] et perdure également après l'ablation des corps cellulaires des cellules granulaires [Lagier et al., 2004]. De plus, il apparaît que les cellules granulaires génèrent peu de potentiels d'action in-vivo. Le vecteur utilisé dans ce cas est probablement des potentiels d'action calcium à faible seuil [Egger et al., 2005]. Ceux-ci peuvent être générés au sein même de l'arbre dendritique et se propager dans la ramification.

Les cellules mitrales liées à une même cellule granulaire reçoivent une inhibition latérale avec des événements fortement synchrones. Ces événements synaptiques génèrent des courants de quelques dizaines de pA avec une constante de temps d'approximativement une dizaine de millisecondes. Il apparaît égale-

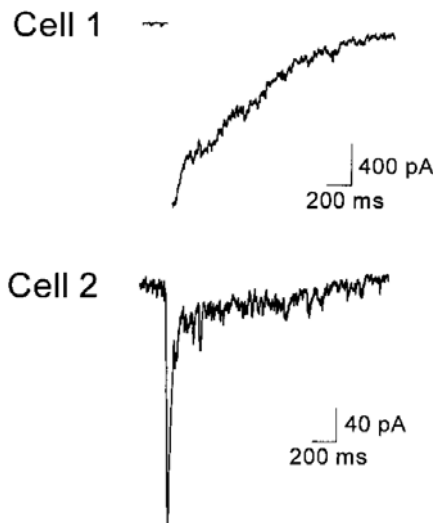


FIG. 1.15 – Enregistrements intracellulaires du courant transmembranaire d'une cellule mitrale ayant émis un potentiel d'action (en haut) ainsi que d'une autre cellule mitrale montrant un processus d'inhibition latérale (en bas). Image tirée de [Isaacson et Strowbridge, 1998].

ment que différentes granules reçoivent les événements excitateurs provenant des cellules mitrales d'une manière corrélée [Schoppa, 2006]. Ceci suggère que les connexions latérales créent un réseau d'interactions entre une grande part des cellules mitrales. La dynamique de cette interaction inhibitrice entre mitrales semble composée par une somme de courants post-synaptiques inhibiteurs unitaires et rapides, dont la sommation peut générer une dynamique plus lente. Cette dynamique lente serait issue des récepteurs NMDA présents au niveau des cellules granulaires [Isaacson et Strowbridge, 1998].

La réception par les cellules mitrales d'événements issus de l'inhibition latérale semble avoir différents impacts selon leurs localisation. Si l'évènement arrive proche du soma de la cellule mitrale, il peut l'hyperpolariser et ainsi prévenir la génération de potentiel d'action. S'il arrive au niveau des arbres dendritiques secondaires d'une manière assez éloignée du soma, il peut atténuer la propagation des potentiels d'action et ainsi sculpter la zone de libération de glutamate par les cellules mitrales [Lowe, 2002].

### 1.2.10 Le cortex olfactif primaire

Le cortex olfactif primaire est constitué du cortex piriforme, du tubercule olfactif, du cortex entorhinal, du cortex périamygdalien et du cortex insulaire [Johnson et al., 2000]. Le cortex piriforme (CP) est la structure la plus innervée par les afférences du tractus olfactif latéral, lui-même issu du rassemblement des axones des cellules relais du bulbe olfactif [Haberly, 2001]. Il fait partie du paléocortex. L'organisation laminaire du CP est habituellement présentée en 3 couches. La première est constituée des liaisons des afférences du bulbe olfactif et de fibres du CP. La seconde est un ensemble de cellules pyramidales. La dernière est constituée de dendrites et axones provenant des cellules pyramidales de la seconde couche [Rosin et al., 1999]. D'autres études présentent, au contraire, les afférences provenant des cellules mitrales et cellules à panache comme largement disséminées à travers le réseau du cortex piriforme [Zhou et al., 2001]. Des cellules mitrales provenant du même glomérule semblent posséder des projections axonales au sein du CP proches spatialement [Buonviso et al., 1991].

Les cellules pyramidales du cortex piriforme disséminent très largement leurs arbres axoniques à travers le cortex piriforme mais également vers les autres structures du cortex olfactif. En réponse à une stimulation olfactive, elles forment des cartes d'activité très réparties [Zou et al., 2005]. Des odorants différents forment des cartes différentes mais qui se chevauchent en larges proportions. La répartition de ces cartes augmente avec la concentration de l'odorant. Cette activité diffuse est due à la répartition spatiale des projections des cellules mitrales. Celles-ci semblent organisées en sous-ensembles topologiques

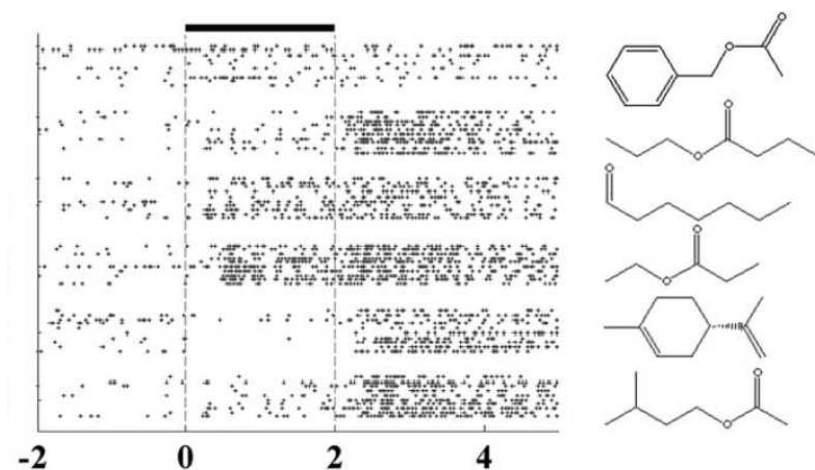


FIG. 1.16 – Enregistrement extracellulaire des potentiels d'action générés dans un espace limité du cortex piriforme pour différents odorants. De haut en bas, benzyl acetate, propyl butyrate, heptanal, ethyl propionate, limonene, isoamyl acetate. Image tirée et adaptée de [Rennaker et al., 2007].

au sein du cortex piriforme antérieur [Zhou et al., 2001]. La connectivité à l'intérieur du PC est diffuse et non compartimentée en colonnes corticales [Johnson et al., 2000].

Les neurones du cortex piriforme ont une réponse particulière en fonction de l'odorant. Ils peuvent être excités ou inhibés (voir fig. 1.16). Le temps de réaction chez le rat anesthésié est de quelques centaines de millisecondes quand l'odeur est injectée en début d'inhalation [Rennaker et al., 2007]. Leur activité n'est pas uniquement dépendante de la stimulation puisque de nombreuses interconnexions entre différents neurones du CP existent [Gellman et Aghajanian, 1993].

### 1.2.11 Les retours corticaux

Les retours corticaux sont assez mal connus. Ils constituent un système "top-down", c.a.d. un retour des aires corticales supérieures. Ces afférences centrifuges peuvent être divisées en 2 groupes (voir schéma fig. 1.17) : celles qui relâchent des neuromodulateurs et celles issues du cortex olfactif [Matsutani et Yamamoto, 2008]. Les projections libérant des neuromodulateurs sont issues de différentes zones corticales comme le locus coeruleus, le noyau du raphé et la partie basale du cortex frontal. Ces structures libèrent respectivement les neurotransmetteurs suivants : de la norepinephrine, de la serotonine et de l'acétylcholine. Ces neuromodulateurs sont libérés largement au sein du bulbe olfactif et ont une action assez diffuse. Ces afférences semblent avoir un rôle dans le processus de liaison odeur-récompense [Kiselycznyk et al., 2006].

Les projections venant du cortex olfactif ont une action plus ciblée. Leurs axones se connectent sur les dendrites des granules au niveau de la couche plexiforme externe et de la couche glomérulaire. Les connexions proches des corps cellulaires de granules semblent être glutamatergiques et donc excitatrices. Les événements synaptiques issus de ces synapses semblent avoir une constante de temps plus rapide que celle issue des synapses dendrodendritiques avec les cellules mitrales. Cette excitation peut influencer sur l'inhibition des cellules mitrales [Balu et al., 2007]. La section du tractus olfactif latéral coupe les retours provenant du cortex olfactif. Au niveau dynamique (voir section suivante), le bulbe olfactif ne présente alors plus que des oscillations aux fréquences  $\gamma$ . L'oscillation  $\beta$  est supprimée [Neville et Haberly, 2003]. Les mêmes études ont montré que la fréquence  $\beta$  était issue d'un courant synaptique situé au niveau des cellules granulaires.

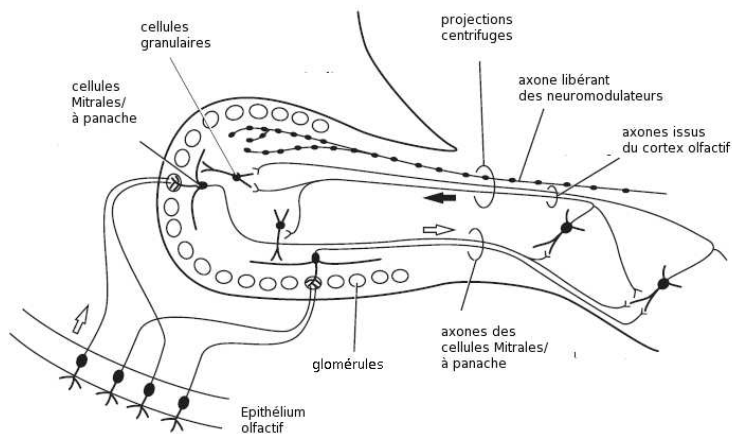


FIG. 1.17 – Schéma présentant la connectivité du système olfactif selon une coupe sagittale. Pour plus de clarté, les projections centrifuges ont été seulement dessinées en haut du bulbe olfactif et celles centripètes en bas. Image tirée et adaptée de [Johnson et al., 2000].

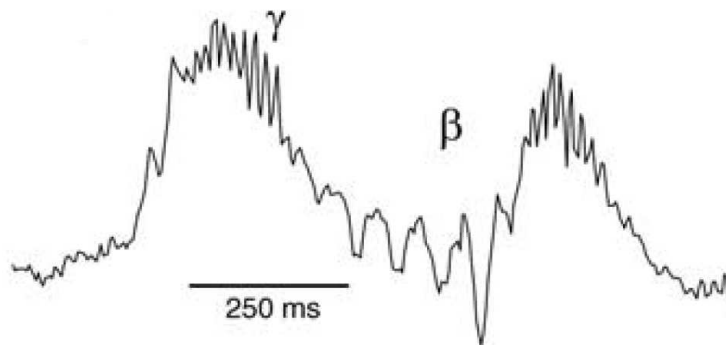


FIG. 1.18 – Potentiel de champ local enregistré au niveau de la couche de cellules mitrales du Bulbe Olfactif du rat. On voit un cycle oscillatoire  $\theta$  ( $\approx 500\text{ms}$ ) sur lequel se superpose un rythme  $\gamma$  suivi d'un rythme  $\beta$ . Image tirée et adaptée de [Buonviso et al., 2003].

### 1.2.12 Les oscillations du bulbe olfactif

Les différents mécanismes synaptiques évoqués dans les sections précédentes ont chacun leur propre dynamique. Ils interagissent entre eux et sculptent la réponse initiée par la stimulation des NROs. Il s'en-suit une activité rythmique complexe au sein du système olfactif. L'activité oscillante de ce réseau est connue depuis longtemps avec notamment des travaux pionniers réalisés en électroencéphalographie (EEG) [Adrian, 1942]. Depuis, cette dynamique a été largement étudiée avec notamment l'étude du signal appelé Potentiel de Champ Local (PCL). Celui-ci est issu d'une électrode placée dans le milieu extracellulaire et donne une information sur l'activité globale du réseau neuronal. Des travaux ont montré que plusieurs fréquences se mélangent et se succèdent au cours d'un cycle respiratoire chez le rongeur [Buonviso et al., 2003] : la fréquence  $\theta$  (1-8Hz), la fréquence  $\beta$  (15-35Hz) et la fréquence  $\gamma$  (40-80Hz) (voir fig. 1.18).

#### Les oscillations $\theta$

Les oscillations  $\theta$  semblent provenir du rythme respiratoire qui est de quelques hertz chez le rongeur. Ainsi cette fréquence apparaît déjà au sein de l'électro-olfactogramme représentant l'activité globale des neurones récepteurs enregistrée au niveau de l'épithélium olfactif. L'amplitude de cette variation dépend de la concentration de l'odorant [Chaput, 2000]. Le découplage de la respiration et de l'olfaction par trachéotomie montre que la stimulation continue par un odorant supprime ces oscillations, ce qui élimine le bulbe olfactif comme étant générateur de telles fréquences. Par contre l'activité reste corrélée à la dynamique d'injection artificielle d'odorant sur l'épithélium olfactif [Sobel et Tank, 1993] montrant ainsi que l'émergence de cette fréquence est directement liée à l'activité de l'épithélium. Une autre étude

montre que la rythmicité  $\theta$  n'est pas générée chez des souris stimulées par un odorant dont les récepteurs chimiques associés ont été désactivés génétiquement [Grosmaître et al., 2007]. Ces différents résultats indiquent l'épithélium olfactif comme source probable de ces oscillations.

L'activation des récepteurs entraîne également une activité rythmique au niveau des glomérules [Spors et al., 2006] qui excitent les cellules mitrales [Cang et Isaacson, 2003]. Celles-ci peuvent alors présenter, tant au niveau sous-liminaire que supra-liminaire, une activité corrélée à ce rythme lent [Margrie et Scheafer, 2002]. Différentes cellules mitrales peuvent avoir des réponses très différentes, allant d'une activité nulle à plusieurs centaines de herz. Pourtant, ces cellules semblent pouvoir être regroupées en plusieurs catégories suivant leur profil de génération de PAs au cours d'un cycle respiratoire. Les cellules granulaires, elles, semblent s'activer préférentiellement vers la phase d'expiration, c.a.d à la fin du cycle respiratoire [Buonviso et al., 2006].

Il est possible que cette fréquence, bien qu'issue de l'activation de l'épithélium olfactif, ne soit décelable au niveau du bulbe olfactif que grâce à des caractéristiques internes des cellules rentrant en "résonance" sur cette plage de fréquence. Parmi ces mécanismes potentiels, des études ont montré que la stimulation du nerf olfactif génère in-vitro des oscillations de l'activité glomérulaire à 2Hz issues des auto-synapses glutamatergiques des cellules mitrales au niveau de ces structures [Schoppa et Westbrook, 2001]. Cette rythmicité est particulièrement présente dans l'activité des cellules à panache externes qui semblent répondre particulièrement à cette fréquence [Hayar et al., 2004]. De plus, les cellules mitrales soumises à injection de créniaux de courant dépolarisant semblent générer des bursts de PAs entrecoupés de périodes correspondant au rythme  $\theta$ . Ceci semble dû à l'interaction de courants internes spécifiques aux cellules mitrales [Balu et al., 2004].

### Les oscillations $\gamma$

Les oscillations  $\gamma$  (25-80Hz) apparaissent in-vivo chez le rat stimulé par un odorant. Elles sont visibles sur le PCL enregistré dans les différentes couches concentriques du bulbe et se produisent préférentiellement durant la transition inspiration-expiration du cycle respiratoire. Elles durent pendant approximativement 200ms ce qui représente plus d'un tiers de la durée du cycle respiratoire. Cette dynamique se superpose à la fréquence  $\theta$  plus lente [Buonviso et al., 2003]. L'influx artificiel d'odorant suite à une trachéotomie peut générer des oscillations  $\gamma$  160ms après l'envoi du flux d'air et durer ensuite pendant toute la durée de stimulation (plus d'une seconde) [Neville et Haberly, 2003]. Cette fréquence est également mesurable en étude in-vitro où des tranches de bulbe olfactif sont stimulées par des chocs électriques au niveau des terminaisons du nerf olfactif [Lagier et al., 2004].

La section du tractus olfactif dans laquelle se situe la majeure partie des retours corticaux conserve ces oscillations [Neville et Haberly, 2003] suggérant ainsi que les afférences corticales centrifuges n'ont pas de rôles particuliers dans la génération de cette dynamique. Le blocage de la transmission synaptique granules->mitrales (neurotransmetteur GABA) diminue fortement cette dynamique [Lagier et al., 2004]. A l'inverse l'inactivation des récepteurs GABAa des cellules granulaires conduit à une augmentation de la puissance des oscillations [Nusser et al., 2001]. De plus, le ralentissement de la dynamique des événements inhibiteurs entraîne un ralentissement des oscillations  $\gamma$  [Lagier et al., 2007]. Ces résultats viennent conforter des travaux antérieurs sur la modélisation du potentiel de champ local dans le bulbe olfactif [Rall et Shepherd, 1968] qui suggèrent que l'activité des synapses dendrodendritiques a un rôle prépondérant dans la génération de ces oscillations du potentiel de champ local. Il est à noter que ces oscillations rapides semblent s'estomper au fur et à mesure de l'apprentissage de l'odeur [Martin et al., 2004].

In-vivo, chez le rat anesthésié, l'émission de potentiels d'actions par les cellules mitrales se déroule approximativement à 50Hz [Buonviso et al., 2003]. Pourtant, chez le rongeur non-anesthésié, les cellules mitrales semblent avoir une fréquence de décharge sensiblement plus faible [Rinberg et al., 2006]. In-vitro, ces mêmes cellules émettent préférentiellement leurs potentiels d'action lors d'une phase particulière des

cycles de PCL correspondant aux fréquences  $\gamma$ . La distribution des occurrences de potentiels d'actions donne une nette prépondérance à la phase descendante lors des cycles de PCL [Lagier et al., 2004]. Une stimulation in-vitro par créneau de courant sur les cellules mitrales génère une fréquence de décharges correspondant au rythme gamma [Balu et al., 2004]. Des oscillations de potentiels de membranes sous-liminales générées par des courants internes aux cellules mitrales semblent également se produire avec une fréquence rapide [Desmaisons et al., 1999].

Plusieurs explications peuvent être données à la génération de ces fréquences : l'interaction entre cellules excitatrices (mitrales) et cellules inhibitrices (granules) via une dynamique rapide aussi bien pour l'excitation que pour l'inhibition [Schoppa, 2006], la synchronisation d'activité de cellules mitrales réalisée par l'action conjointe entre leurs caractéristiques oscillantes internes et une inhibition latérale rapide [David, 2007] ou bien encore cette même synchronisation issue d'un passage transitoire et simultané vers un état attracteur de cellules mitrales [Galan et al., 2006].

### Les oscillations $\beta$

Les oscillations  $\beta$  (15-25Hz) apparaissent en phase d'expiration chez le rongeur anesthésié, c.à.d en fin de cycle respiratoire. Elles se produisent pendant quelques centaines de millisecondes et se terminent avec le début de l'inhalation du cycle respiratoire suivant [Buonviso et al., 2003]. Elles sont présentes même en l'absence de stimulation olfactive et augmentent lors de la perception d'un odorant. La répétition et l'apprentissage de l'odorant accroît la puissance dégagée sur cette bande de fréquence. Cette activité oscillante n'a pas les mêmes caractéristiques suivant la zone du bulbe olfactif où le PCL est enregistré [Martin et al., 2004]. Une étude a montré que la zone responsable de ces fluctuations électroniques était la couche plexiforme externe, lieu des synapses dendrodendritiques entre cellules mitrales et cellules granulaires [Neville et Haberly, 2003].

La stimulation par odorant ne produit plus cette dynamique après la section du tractus olfactif [Neville et Haberly, 2003]. Ceci est sûrement une des causes de leur absence en condition in-vitro. [Lagier et al., 2004]. Les oscillations  $\beta$  sont également présentes dans des zones du cortex olfactif. Elles n'apparaissent que suite à l'activation de l'épithélium olfactif par un odorant [Zibrowski et Vanderwolf, 1997]. L'oscillation  $\beta$  ne semble être ni une harmonique ni un ralentissement de l'oscillation  $\gamma$  [Neville et Haberly, 2003].

La stimulation par les retours corticaux réalisant des synapses excitatrices sur les cellules granulaires semble une bonne explication pour la génération d'oscillations aux fréquences  $\beta$ , les cellules granulaires s'activant préférentiellement lors de cette phase  $\beta$  [Buonviso et al., 2003]. Ces retours sont potentiellement liés à la mémorisation des stimuli olfactifs puisque les oscillations  $\beta$  s'amplifient au cours de l'apprentissage [Martin et al., 2004]. La question de l'activité des cellules mitrales par rapport à ce rythme reste encore non résolue.

## 1.3 Les rôles computationnels de l'inhibition synaptique dans le bulbe olfactif

Les différentes et nombreuses interactions présentées dans la section précédente laissent place à une vaste gamme d'interprétations possibles quant aux stratégies computationnelles mises en œuvre. Quelles qu'elles soient, ces stratégies sont toujours associées à des concepts comme ceux d'attracteurs, de filtrage de bruit ou simplement de code. Selon les technologies et méthodes d'investigation utilisées, différents travaux mettent en lumière certains aspects du traitement de l'information olfactive. Chacune de ces hypothèses est associée à une manifestation particulière des concepts évoqués précédemment. Cette multitude de propositions montre que la compréhension complète du système est encore loin d'être atteinte.

Dans tous les travaux qui vont suivre, l'inhibition est une composante essentielle du processus. Elle est affectée d'un rôle computationnel variable selon les mécanismes auxquels elle est associée.

### 1.3.1 Augmentation du contraste dans un codage spatial

Chez le rongeur et chez l'insecte, au niveau des glomérules, la stimulation des NROs par un odorant engendre des cartes d'activations glomérulaires diffuses, se recouvrant largement, et dont la dynamique est continue grâce à la sommation de nombreux événements unitaires. De plus, la convergence de milliers d'afférences provenant des neurones récepteurs chimiques peut permettre d'accroître le rapport signal-sur-bruit. Cette activité est transmise entre les NROs et les cellules relais sous forme d'activité synaptique excitatrice (voir section 1.2.3).

En restant au niveau d'analyse des cartes glomérulaires statiques, le problème pour déterminer le ou les constituants d'une odeur peut être posé en ces termes : "Quelles sont les combinaisons possibles de cartes préalablement connues, issues de couples constituant-concentration, dont l'addition peut engendrer une carte d'activation glomérulaire que l'on veut déchiffrer?". Cette recherche peut être simplifiée si seule l'activité des glomérules pertinents est conservée et si les activités produites par deux odorants ayant une signature glomérulaire proche interagissent lorsqu'elles sont mélangées.

L'inhibition latérale entre cellules relais [Isaacson et Strowbridge, 1998] peut être le support de ce mécanisme en accroissant le contraste entre cellules relais puisque celles-ci présentent un profil de réponse plus étroit que celui des récepteurs olfactifs auxquels elles sont connectées [Yokoi et al., 1995]. Ce mécanisme a été particulièrement étudié dans le système visuel [Cook et McReynolds, 1998] et est également présent dans le traitement des informations auditives [Suga et al., 1997].

L'inhibition latérale consiste en ce que l'activité d'un neurone inhibe celle d'autres neurones placés dans son voisinage. Suivant les caractéristiques de cette inhibition, elle peut engendrer un seuillage relatif (les neurones les plus actifs le restent, les autres deviennent silencieux) ou bien générer pour chaque neurone une réponse qui ne dépendra plus uniquement de ses entrées mais également de ses relations collatérales. Dans le cas d'un accroissement de contraste, l'inhibition latérale tend à accroître la différence d'activité entre les neurones les plus stimulés et ceux qui le sont moins.

Des travaux ont été réalisés sur des modèles associant la similitude fonctionnelle des glomérules avec une forte connectivité inhibitrice [Linster et al., 2005], mimant ainsi le fait que les cellules juxtaglomérulaires inhibitrices activées par un glomérule inhibent les cellules mitrales issues de glomérules fonctionnellement proches. Ces événements inhibiteurs ont des constantes de temps de quelques millisecondes [Linster et Cleland, 2004]. L'inhibition agissant directement au niveau des glomérules, prévient la génération de potentiels d'actions [Liu, 2004].

Ce processus engendre des sous-populations de cellules mitrales qui s'activent ou non. Le type de codage utilisé ici est principalement spatial puisque l'identité des cellules mitrales actives code l'odeur. L'inhibition issue de l'activité des cellules granulaires est dans ce cas un mécanisme global. Elle limite l'activité des cellules mitrales en fonction de la concentration de l'odorant et permet ainsi au mécanisme d'inhibition latérale produit par les cellules périglomérulaires de rester dans son régime de fonctionnement.

Des travaux [Yokoi et al., 1995, Linster et Cleland, 2004] ont montré que ce mécanisme permettait d'expliquer deux phénomènes observés biologiquement : les cellules mitrales ont un profil de réponse plus étroit que les glomérules auxquelles elles sont associées ; deux odorants responsables chacun de cartes d'activité glomérulaires proches génèrent, lorsqu'ils sont associés, une troisième carte différente de la somme des deux premières, alors que deux odorants générant des réponses différentes génèrent une troisième carte semblable à la somme des deux [Wilttrout et al., 2003] (voir fig. 1.19).

Selon cette hypothèse, le codage serait principalement issu de la logique combinatoire au niveau



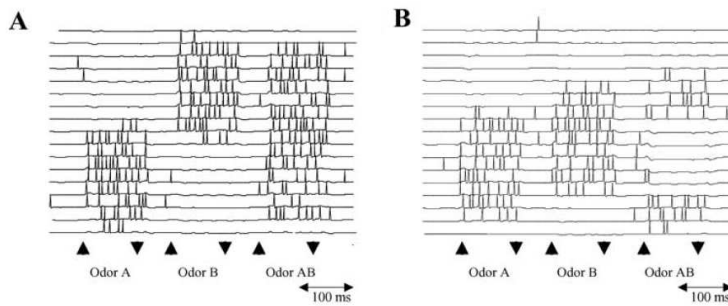


FIG. 1.19 – Résultats de simulation montrant l'interaction dans l'activité des cellules mitrales selon que le système est stimulé par deux odeurs non semblables (à gauche) ou semblables (à droite). Image tirée et adaptée de [Linster et Cleland, 2004].

des cellules mitrales. Il reste alors au cortex olfactif à reconnaître ces combinaisons, par exemple, grâce à différents schémas de connectivité entre les cellules mitrales et les cellules pyramidales du cortex piriforme. Bien qu'ayant le gros avantage de la simplicité, ces modèles ne rendent pas compte de la dimension temporelle pourtant très présente.

Il apparaît que, chez l'insecte [Laurent et al., 2001] et chez le poisson [Friedrich et Laurent, 2001], les cellules excitatrices (cellules de projection chez l'insecte et cellules mitrales chez le poisson) ont une activité fluctuante. Étudié sur des périodes de 200ms, le codage d'une odeur, représenté dans ce cas par l'ensemble des fréquences de décharges moyennes des cellules mitrales, évolue au cours du temps (voir diagrammes fig. 1.20). Ces évolutions complexes ne sont pas explicables uniquement par une dynamique lente au niveau des récepteurs olfactifs. Ce serait donc les inhibitions latérales qui conduiraient les cellules relais dans des états transitoires. Ces états se succéderaient afin d'accroître la différence entre séquences d'activités. Il s'agirait donc d'une sorte d'accroissement de contraste à dynamique lente issue des connexions latérales [Friedrich et Laurent, 2001, Galan et al., 2004].

Ces dynamiques lentes ont été reproduites au sein d'un modèle mimant le lobe antennaire (l'équivalent du bulbe olfactif chez les insectes) de la mite. Dans ces travaux, les dynamiques lentes sont issues d'événements synaptiques inhibiteurs (à constante de temps importante) transmis entre les neurones inhibiteurs (interneurones locaux) et les neurones excitateurs (neurones de projection) [Bazhenov et al., 2001a]. Ce type d'inhibition lente peut refléter la dynamique des récepteurs de type GABA<sub>B</sub> situés sur les neurones de projections [Wilson et Laurent, 2005]. Pourtant, ce type d'inhibition ne semble pas avoir la même influence au sein du bulbe olfactif du rat. Dans celui-ci, sa présence servirait surtout à réduire la quantité de neurotransmetteurs GABA relâchée par les cellules granulaires et diminuerait ainsi l'inhibition récurrente des cellules mitrales [Isaacson et Vitten, 2003].

Cette théorie a l'avantage d'intégrer une dynamique temporelle lente dans le codage. Celle-ci agirait comme un premier système permettant d'accroître la distance inter-stimulus simplifiant alors la reconnaissance du code par le cortex olfactif. Ce calcul de distance inter-stimulus repose sur un codage par fréquence de décharges, ce langage pouvant être interprété par un système neuronal dont les caractéristiques computationnelles se rapprocheraient d'un perceptron [Galan et al., 2004]. Pourtant, chez l'insecte, les neurones impliqués dans ce traitement ne semblent pas présenter les caractéristiques d'intégration temporelle nécessaires à ce type de décodage. Au contraire, ces neurones semblent être principalement disposés pour détecter la simultanéité d'événements grâce à une intégration non-linéaire par l'intermédiaire de conductances membranaires actives [Perez-Orive et al., 2004].

### 1.3.2 Génération d'un codage par vagues de PA

Des études théoriques [Börgers et Kopell, 2003, Brunel, 2000] montrent que la présence de neurones inhibiteurs, constitués dans le bulbe olfactif par les cellules périglomérulaires et granulaires, peut générer des oscillations rapides du réseau via un couplage avec les neurones excitateurs que sont les cellules mitrales et cellules à panache. Cette catégorie d'oscillations est présente dans le réseau du bulbe olfactif

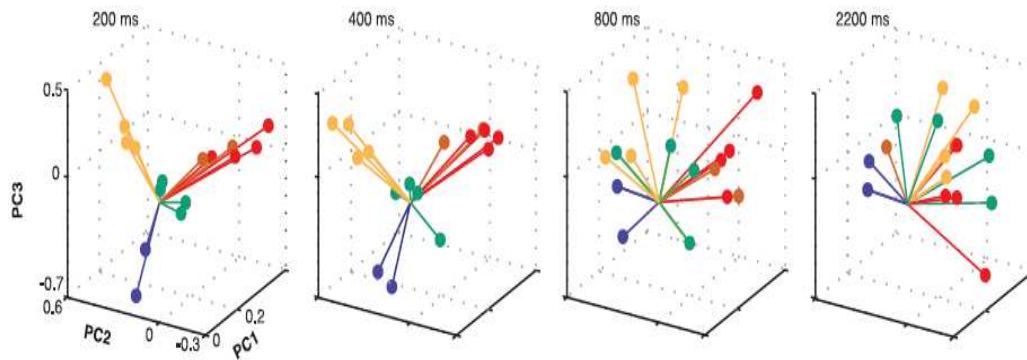


FIG. 1.20 – Projection en composantes principales des fréquences de décharges des cellules mitrales chez le poisson zèbre pour différents odorants en fonction du temps après stimulation. Image tirée et adaptée de [Friedrich et Laurent, 2001].

et semble produite par des mécanismes internes au réseau (voir section 1.2.12). Parmi les mécanismes susceptibles d'engendrer une telle activité se place en bonne position les récepteurs synaptiques de type GABAa puisque leur blocage pharmacologique entraîne une nette diminution de ces oscillations [Lagier et al., 2004]. La capacité du système olfactif pour reconnaître des odeurs semble en partie liée à la génération de tels rythmes [Stopfer et al., 1997].

Lors de cette activité oscillante, l'activité des cellules inhibitrices est en partie périodique [Lagier et al., 2004]. L'information contenue dans la stimulation des neurones excitateurs est susceptible d'être transmise par des latences de PA au sein d'oscillations. Puisque les potentiels d'action représentent le support d'information privilégié, le temps d'apparition de ceux-ci est d'une extrême importance. Ce type de codage se doit donc d'être en partie reproductible lors de la répétition du même stimulus. Les caractéristiques des cellules mitrales tendent à montrer que celles-ci sont constituées de manière à répondre d'une manière précise quand elles sont soumises à un courant fluctuant (voir section 1.2.5), ceci permettant alors la génération d'un code robuste.

Ce type d'encodage a été préalablement évoqué. Dans [Hopfield, 1995, Brody et Hopfield, 2003], une oscillation partagée par tous les neurones pourrait fonctionner comme une sorte d'horloge générale. Au sein de ce rythme, chaque neurone émet un potentiel d'action survenant donc à une phase précise de l'oscillation. Il s'ensuit qu'au niveau de la population, chaque période d'oscillation voit l'apparition d'une vague de PA, cette information spatio-temporelle constituant alors le support d'encodage. Dans ces études [Hopfield, 1995, Brody et Hopfield, 2003], l'oscillation ne provient pas directement de la stimulation. Elle arrive en parallèle à une excitation constante. Ceci laisse place à un mécanisme dans lequel la stimulation et les oscillations sont issus de deux mécanismes distincts. De plus, la plage de fréquence sur laquelle les oscillations ont une influence bénéfique sur la robustesse du code neuronal se situe entre 3 et 65 Hz [Schaefer et al., 2006] et contient donc la plage de fréquence des oscillations  $\theta$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  (voir section 1.2.12), ce qui laisse une grande latitude quant à l'origine des mécanismes impliqués.

D'autres études ont montré, dans d'autres structures corticales, qu'une conductance synaptique inhibitrice fluctuante engendrait une précision similaire à celle atteinte par l'injection d'un courant oscillant [Mainen et Sejnowski, 1995]. En conditions in-vivo, dans le bulbe olfactif, ces oscillations peuvent provenir de l'inhibition latérale entre cellules mitrales. Ainsi la dynamique lente des activations glomérulaires (fréquence  $\theta$ ) serait combinée à celle plus rapide des neurones inhibiteurs. Cette inhibition fluctuante issue d'une réception cyclique d'événements inhibiteurs comme celle qui semble apparaître lors du rythme  $\gamma$  [Lagier et al., 2004] permettrait alors d'accroître la précision du signal transmis. Des études en modélisation ont montré que cette inhibition latérale cyclique pouvait conduire le réseau dans un régime oscillant par rapport auquel chaque cellule mitrale donne sa réponse [Bathelier et al., 2006], ceci même

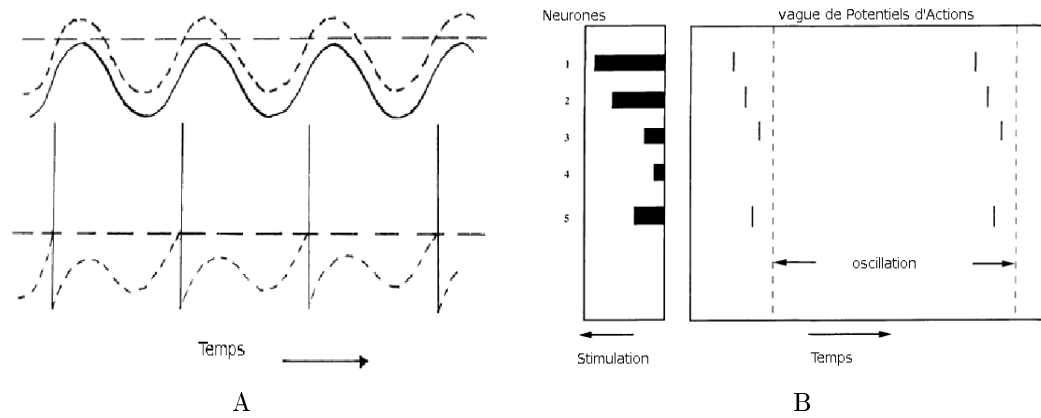


FIG. 1.21 – **A** : En haut, courbes présentant des stimulations oscillantes (sinusoïdes) ainsi qu'une valeur seuil de déclenchement de potentiel d'action (pointillés horizontaux). En bas, répercussion de la stimulation oscillante dépassant le seuil sur le potentiel membranaire d'un neurone. **B** : Visualisation de ce type de codage au niveau de la population. A droite, la stimulation que reçoit chaque neurone, à gauche son temps d'émission par rapport au rythme global. Images tirées et adaptées de [Hopfield, 1995].

si la libération de GABA est asynchrone (voir section 1.2.9).

Ce schéma de codage présentant l'information sous forme de latence de PA au sein d'une oscillation semble avoir été détecté au sein des oscillations  $\theta$ . Ces oscillations ne sont pourtant pas issues d'une activité synaptique inhibitrice (voir section 1.2.12). L'activité des cellules mitrales est fortement couplée au rythme respiratoire. La latence du premier PA au sein de ces oscillations  $\theta$  (voir section 1.2.12.0) semble constituer un support important pour la transmission de l'information. Suivant l'odorant et sa concentration, chaque cellule mitrale émet un PA à un moment dépendant de l'activation du glomérule afférent. Selon cette hypothèse, la carte glomérulaire est alors transformée en code spatio-temporel constitué en partie par la combinaison des latences des premiers PA des cellules relais au cours du cycle respiratoire [Margrie et Scheafer, 2002].

Cette théorie est alléchante par son aspect hautement temporel et par les caractéristiques internes des cellules mitrales qui semblent faites pour ce genre de dynamique. Pourtant, elle ne traite pas des interactions que peuvent générer plusieurs odorants entre eux qui nécessiteraient d'autres mécanismes, situés dans le bulbe olfactif ou dans les zones ultérieures, permettant de distinguer une vague de PA comme résultant d'un mélange de différents odorants. Ceci pourrait s'envisager si les interactions latérales, au lieu de générer seulement un rythme global, étaient également profilées pour permettre une augmentation de contraste comme dans la section 1.3.1.

### 1.3.3 Synchronisation des cellules mitrales

Alors que le processus précédent (voir section 1.3.4) envisage le codage de l'odeur par une dynamique particulière du réseau dans sa globalité, il apparaît que la réponse des cellules mitrales face à cette inhibition latérale partiellement partagée n'est pas homogène [Friedrich et al., 2004]. Ces études (réalisées chez le poisson) soulignent l'importance d'étudier l'activité de chaque cellule mitrale d'une manière individuelle car plusieurs canaux de transmission d'information différenciés par l'échelle temporelle peuvent être utilisés simultanément. Les cellules seraient en fait séparables en sous-populations selon leur type d'activité. Certaines répondraient en générant seulement une séquence de fréquences de décharges selon la rythmicité  $\theta$  alors que d'autres s'activeraient également mais l'émission de leurs PAs serait en plus réglée sur le rythme rapide  $\gamma$  issu des interactions latérales. Une partie de l'information serait constituée par l'identité des neurones dont l'activité est synchrone au sein des oscillations rapides. L'identité des

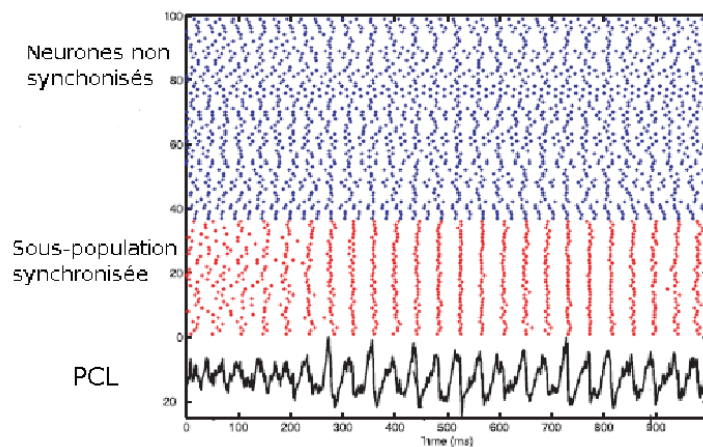


FIG. 1.22 – Résultats de simulation montrant la convergence spatio-temporelle vers un attracteur constitué par une sous-population synchronisée. Au départ, aucun neurone n'est synchronisé. Ensuite une sous-population dont l'activité est coordonnée apparaît. En bas, le PCL considéré comme étant la moyenne des potentiels membranaires des neurones du réseau. Image tirée et adaptée de [Martinez et Montejo, 2008].

sous-populations de cellules synchronisées pour une certaine odeur peut être transitoire comme le montre les résultats sur le lobe antennaire de l'insecte [Bazhenov et al., 2001b]. Ainsi, d'une oscillation à l'autre, l'identité des neurones dont les PA sont synchronisés est susceptible d'évoluer au cours du temps.

Cette ségrégation en sous-populations synchronisées a été réalisée au sein d'un modèle de lobe antennaire [Martinez et Montejo, 2008]. Dans ces travaux, les sous-populations des cellules relais sont reliées notamment par des connexions inhibitrices rapides. L'activation du réseau engendre une activité successive de la part des neurones excitateurs et des neurones inhibiteurs. Ceci conduit l'activité du réseau vers un attracteur constitué par une sous-population dont les activités sont synchronisées (voir fig. 1.22). Ce genre de synchronisation au sein d'une oscillation rapide et partagée par les cellules mitrales, est présent dans le bulbe olfactif du rat [Schoppa, 2006]. Il faut noter que dans ces études le décours temporel des événements inhibiteurs revêt un caractère important puisqu'en fonction de leurs constantes de temps, ceux-ci peuvent favoriser ou non la synchronisation. Les événements synaptiques à constantes de temps longues comme celle des récepteurs GABA<sub>B</sub> favoriseraient la désynchronisation cellulaire à l'inverse des événements GABA<sub>A</sub> [Wilson et Laurent, 2005].

### 1.3.4 Interactions dans un réseau de neurones résonateurs

L'interaction des caractéristiques membranaires avec les courants synaptiques ne résulte pas seulement en une précision accrue dans la réponse neuronale. La réception d'un événement inhibiteur semble contraindre la phase des oscillations internes d'une cellule mitrale [Desmaisons et al., 1999]. Cet événement n'influence donc pas uniquement le potentiel membranaire en inhibant seulement le neurone le temps d'un potentiel post-synaptique inhibiteur. Son influence sur le temps de la génération de PA peut s'étendre plus longuement en étant relayée par les dynamiques membranaires oscillantes [Galan et al., 2005]. Ce mécanisme peut se répercuter sur d'autres neurones par l'apparition d'événements inhibiteurs latéraux impactant d'autres cellules mitrales (voir section 1.2.9).

Dans une thèse soutenue récemment [David, 2007], ces interactions latérales, considérées comme inhibitrices, couplées aux caractéristiques résonantes d'un modèle de mitrale, génèrent un réseau de neurones dont l'activité globale a la propension à rentrer en oscillation. Ceci suffirait à expliquer l'apparition des oscillations  $\gamma$ .

Si l'on résume les neurones à leur réaction oscillante envers un événement synaptique (PRC pour phase-resetting curve), on se retrouve avec l'équivalent de ce que l'on nomme "un réseau d'oscillateurs couplés". Ces types de réseaux ont la capacité de stocker de l'information sous forme de poids synaptiques (degrés de couplage entre oscillateurs) afin de transformer une stimulation initiale en une succession d'états

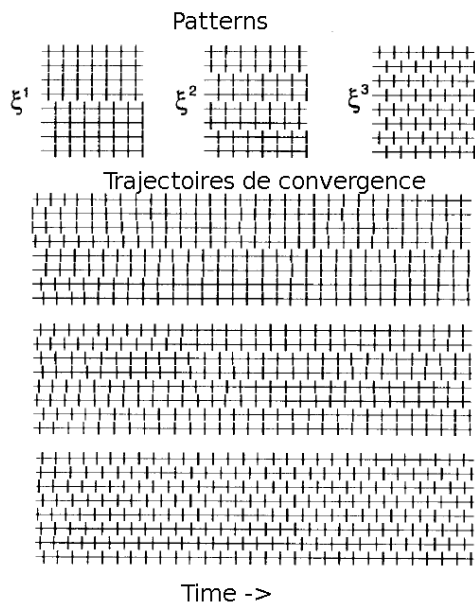


FIG. 1.23 – Résultats de simulation d'un réseau de neurones se comportant comme des oscillateurs faiblement couplés. En haut, différents pattern appris. En bas, trois trajectoires de convergence vers ces trois patterns en fonction de l'activation initiale. Image tirée et adaptée de [Izhikevitch, 1999].

transitoires convergeant vers un attracteur dans lequel la population acquiert une activité coordonnée et répétitive (voir fig. 1.23), ceci de la même manière que peut le faire un réseau de Hopfield avec son codage statique [Izhikevitch, 1999].

Le principal avantage de cette théorie est qu'elle est bien décrite mathématiquement et qu'elle présente des capacités de calcul très intéressantes. Pourtant, ce genre de codage par phasage de l'ensemble des neurones n'a jamais été remarqué in-vivo. Même si certains neurones présentent un verrouillage de phase dans leurs activités, d'autres au contraire n'ont pas d'activité reproductible au cours des oscillations [Friedrich et al., 2004].

## 1.4 Conclusion

Les trois premiers relais du système olfactif sont connus et se déroulent dans des réseaux neuronaux biologiques clairement différenciés anatomiquement. Le premier est constitué des récepteurs chimiques, le second du bulbe olfactif et le troisième se situe dans le cortex olfactif primaire. Certains éléments restent encore mal connus comme la diversité des neurones juxtaglomérulaires ou la connectivité précise des afférences corticales centrifuges. Quand le système est stimulé, l'interaction dynamique des différents éléments est encore mal comprise. L'information issue des récepteurs est rapidement intégrée dans le système synaptique complexe que sont les glomérules, ceux-ci pouvant de plus s'influencer mutuellement via des cellules périglomérulaires. Les cellules relais, stimulées par ces glomérules, entretiennent une relation particulière avec les cellules granulaires via des synapses dendrodendritiques complexes. Cette relation est, de plus, modulée par des afférences centrifuges très diverses. Ces différentes interactions produisent une activité temporellement structurée. Celle-ci est complexe avec la succession et l'addition de différentes fréquences exprimant différents processus distincts. L'activité de plusieurs constituants du système olfactif semble guidée par cette dynamique. L'information de base à traiter est hautement dimensionnelle avec toute la richesse des structures moléculaires possibles. Cette richesse est traduite au niveau des récepteurs olfactifs par un nombre de dimensions plus faible mais où survient une logique qui semble combinatoire. L'analyse ainsi qu'une certaine synthèse informative est sûrement effectuée au niveau du second relais (cellules mitrales/à panache). Le support temporel semble y tenir un rôle important. La forme sous laquelle l'information est transmise au niveau du cortex olfactif est encore mal

comprise.

Quels que soient les scénarios computationnels envisagés, il semble que l'inhibition synaptique y joue un rôle essentiel. Pour une stratégie de codage spatial comme décrite dans la partie 1.3.1, l'inhibition latérale permet d'augmenter le contraste de l'information transmise. Deux odorants générant une activité glomérulaire proche déclenche un comportement entre les cellules mitrales et les cellules granulaires qui met en exergue leurs dissemblances afin de faciliter une identification ultérieure. Dans la perspective d'un codage temporel (voir 1.3.3), l'inhibition synaptique semble responsable de la génération de l'activité oscillante du réseau. Cette activité permettrait la transmission d'informations aux structures ultérieures sous forme de vagues de PA, ces vagues de PA pourraient se décomposer en PA synchronisés ou non et la synchronisation d'un PA étant dépendante encore une fois de l'inhibition reçue (voir [Martinez, 2005]). Les caractéristiques membranaires des cellules mitrales font qu'elles réagissent en partie comme des éléments résonateurs. Ceci permettrait à la population de rentrer en résonance et de se stabiliser sur des états préalablement rencontrés et appris (voir 1.3.4) via des interactions constituées par de l'inhibition latérale.

Nous chercherons dans les parties 2 et 3 à mieux comprendre le rôle de l'inhibition dans la dynamique du réseau neuronal du bulbe olfactif. Nous analyserons dans la partie 2 les caractéristiques des conductances synaptiques et leurs rapports vis-à-vis du phasage des PA au sein des oscillations du réseau biologique. Pour cela des signaux de potentiel de champ local (PCL), des signaux multi-unitaires et des signaux intracellulaires, tous issus du bulbe olfactif en condition in-vivo, sont mis en perspective afin de comprendre le comportement des neurones tant au niveau de la population qu'à celui d'une cellule unitaire. Dans la partie 3, les paramètres issus de cette étude sont intégrés au sein d'un modèle informatique mimant le réseau neuronal du bulbe olfactif. Ceci nous permettra d'illustrer la capacité de ce type de réseau à transmettre une information olfactive en générant des oscillations rapides. Nous mettrons en scène une étude théorique publiée dans [Ambard et Martinez, 2006] qui analyse l'influence de la réception d'une bouffée d'événements inhibiteurs sur la précision du codage. Ce réseau est ensuite adapté afin d'appliquer une stratégie de codage par vague de PA au sein d'un nez électronique se servant de capteurs de gaz artificiels pour la reconnaissance olfactive. Ces études sont publiées dans [Guo et al., 2007, Ambard et al., 2008]



## Chapitre 2

# Influence de la conductance synaptique inhibitrice sur l'activité du bulbe olfactif en condition in vitro

### Introduction

L'importance de l'inhibition synaptique dans les divers scénarios envisagés pour le codage olfactif a été présentée dans la section 1.3. Malgré de nombreux travaux, le rôle exact qu'elle joue reste encore largement méconnu. L'analyse des caractéristiques des conductances synaptiques que reçoivent les cellules relais et le lien avec leur activité reste donc un domaine incontournable pour comprendre les mécanismes du codage olfactif. Cette partie présente des analyses reliant le comportement d'une cellule relais à celui du réseau dans son ensemble en condition in vitro. La complexité des phénomènes étudiés nécessite la mise en place de nouvelles méthodes de traitement du signal. L'insertion d'hypothèses simplificatrices via l'utilisation de modèles permet d'accéder à des informations encore largement méconnues telles que les événements synaptiques en régime de génération de potentiels d'action (PA). Nous verrons dans ce chapitre que l'expression du comportement du neurone biologique par des équations permet d'obtenir une information concernant les interactions synaptiques qu'il reçoit et qui perturbent son potentiel membranaire. L'utilisation d'un bloqueur pharmacologique permet de ne sélectionner qu'un seul vecteur d'interaction synaptique donnant ainsi accès à l'information concernant la dynamique des conductances et même aux instants de réception des événements synaptiques. Le lien entre l'activité des cellules mitrales unitaires et celle du réseau est alors dévoilé laissant apparaître le rôle important du caractère oscillant de l'inhibition synaptique.

Les enregistrements biologiques analysés ont été gracieusement communiqués par l'équipe de Pierre Marie Lledo de l'unité de recherche "Perception et Mémoire" de l'Institut Pasteur. Ces enregistrements ont été réalisés par Samuel Lagier. Trois signaux résultent de ces expérimentations. L'un présente le potentiel de champ local (PCL), un second signal que nous appellerons multi-unitaire et enfin le signal intracellulaire. Ces études sont réalisées sur des tranches de bulbe olfactif de rat. Les résultats de cette section présentent les analyses effectuées sur 9 tranches. Pour chaque tranche, la même stimulation est répétée plusieurs fois. Un "enregistrement" sera la réaction à une unique occurrence de stimulation. La durée d'un enregistrement couvre la période allant de 500 millisecondes avant la stimulation jusqu'à 3500 millisecondes après la stimulation représentant ainsi 4 secondes d'information. La fréquence d'échantillonnage est approximativement de  $5000\text{Hz}$ .



Ces expérimentations réalisées sur des tranches de bulbe olfactif soumises à des chocs électriques présentent trop de dissemblances vis-à-vis des conditions normales du système (animal vivant non anesthésié soumis à une stimulation odorante) pour permettre de déterminer directement le mode de codage olfactif présent chez les mammifères. Pour envisager cette problématique d'une manière détournée, cette partie cherche d'une part à déterminer les mécanismes internes présents dans le bulbe olfactif et d'autre part à comprendre leurs interactions. Les outils informatiques utilisés pour les analyses de cette partie sont présentés dans la section annexe B.1. La première section de cette partie présente les différents types d'enregistrements réalisés ainsi que les phénomènes électrophysiologiques auxquels ils correspondent. La seconde partie présente l'influence de la présence ou non d'inhibition GABAergique sur l'activité du bulbe olfactif. La troisième partie présente différentes techniques permettant d'obtenir des informations sur le déroulement temporel des conductances synaptiques et notamment une nouvelle technique que nous proposons. La quatrième partie présente les résultats sur les conductances synaptiques, obtenus grâce à cette nouvelle méthodologie.

## 2.1 Présentation des enregistrements électrophysiologiques

### 2.1.1 Les enregistrements extracellulaires

Les mesures extracellulaires considérées dans cette étude sont de deux natures : le potentiel de champ local (PCL) et les potentiels d'actions (PA) multi-unitaires. Ces deux signaux sont issus d'une même électrode plongée dans le fluide extra-cellulaire du tissu nerveux que l'on étudie. Lors de l'activité nerveuse du tissu, un flux d'ions de différentes natures se déplace au sein du fluide extracellulaire et modifie la différence de potentiel entre une mesure de référence et le milieu où est plongée l'électrode. Ce flux d'ions est causé par de nombreux mécanismes électrochimiques constituant les interactions entre neurones. Parmi ces mécanismes, deux ont une influence prépondérante : la génération de potentiels d'actions et les courants synaptiques.

La brusque dépolarisation du potentiel membranaire d'un neurone lors de la génération d'un PA attire autour de sa membrane les anions du fluide extracellulaire. Ce bref flux d'anions vers le neurone se traduit dans un premier temps par un flux de charges négatives proches de l'électrode, hyperpolarisant alors le potentiel extra-cellulaire mesuré. Il est à noter que ce premier flux d'anions est suivi par des fluctuations d'ions jusqu'au retour à l'équilibre. Pour plus d'informations voir [Gold et al., 2006, Bédard et al., 2004].

La composante temporelle est essentielle dans l'analyse du potentiel extracellulaire. En effet, les PAs sont connus pour être des fluctuations brusques se produisant durant quelques millisecondes ( $\approx 2ms$ ) alors que les événements synaptiques ont une constante de temps plus longue ( $\approx 10ms$ ). Un filtrage en fréquence du signal extra-cellulaire sert alors à séparer les fluctuations issues des potentiels d'action de celles issues des événements synaptiques. La technique principale utilisée est un filtrage à 300Hz, les fréquences au-dessous de 300Hz constituant ce que l'on nomme le potentiel de champ local (PCL), celles au-dessus constituant les potentiels d'action multi-unitaire.

La mesure des fluctuations causées par ces deux phénomènes est dépendante de la distance entre l'électrode et la localisation de l'évènement. Il faut noter que les propriétés électroniques du milieu extracellulaire dans lequel apparaissent les gradients de charges font que celui-ci se comporte comme un filtre passe-bas sur les fluctuations électroniques [Bédard et al., 2004]. Ainsi, les événements de basses fréquences tels que les événements synaptiques sont moins atténués par le milieu que ceux de hautes fréquences tels que les potentiels d'action. Les données fournies par la même électrode ne correspondront donc pas au même volume de réseau neuronal selon qu'il s'agit de courants synaptiques ou de potentiels d'actions.

Le PCL mesure donc les fluctuations électroniques extracellulaires à basses fréquences (en-dessous de

300Hz) se produisant dans un volume autour de l'électrode. Conservant la composante lente du signal sur un volume assez vaste, ces fluctuations semblent principalement refléter les fluctuations des courants synaptiques au niveau du réseau. Le décours temporel du PCL donne ainsi une indication précieuse sur la dynamique du réseau neuronal. Cette dynamique peut ensuite être étudiée pour différentes problématiques.

L'analyse du PCL permet dans certain cas de lier l'activité du réseau neuronal avec une tâche cognitive. Dans [Liu et T. Newsome, 2006], les caractéristiques du PCL mesurées dans les colonnes corticales de l'aire visuelle MT (ou V5) chez le singe sont corrélées à la vitesse et à la direction de déplacement de points lumineux sur un écran. Dans [Gray et Singer, 1989], le PCL mesuré dans les colonnes corticales des aires 17 et 18 du cortex visuel présente des caractéristiques corrélées cette fois avec l'orientation de barres lumineuses. Les travaux de [Scherberger et al., 2005] montrent que l'on peut prédire un mouvement qui sera effectué par un singe en analysant le PCL du cortex pariétal postérieur lors de la période de planification de ce mouvement.

Si la résolution temporelle du PCL est très bonne, sa résolution spatiale est assez vague. En effet, il est difficile de connaître la distance des foyers responsables des fluctuations électroniques mesurées. Une méthode, appelée "Current Source Density (CSD)", sur laquelle nous ne nous étendrons pas consiste à mesurer le PCL à différents endroits assez proches l'un de l'autre. La répartition des sites d'enregistrements peut ainsi être sur 1 (des électrodes alignées), 2 (des électrodes sur un plan) ou 3 dimensions (des électrodes réparties sur un volume). L'analyse combinée de ces signaux donnera alors une information spatiale plus précise. Par exemple, l'analyse à 1 dimension effectuée sur la profondeur d'une couche donnera la distribution laminaire des courants émis. Pour plus d'informations voir [Mitzdorf, 1985] et [Nicholson et Freeman, 1975]

### 2.1.2 Les enregistrements intracellulaires

Chaque neurone possède une membrane qui dissocie en partie ses activités électro-chimiques internes de celles du milieu extérieur. De part et d'autre de cette membrane évoluent différentes sortes d'ions à des concentrations différentes créant ainsi une différence de potentiel. Des canaux ioniques, constitués de protéines, influent sur cette différence de potentiel en laissant passer ou non des ions à travers la membrane. Différentes techniques sont utilisées pour mesurer cette différence de potentiel au niveau du soma des neurones qui, rappelons-le ne font que quelques dizaines de microns de large. Les deux techniques principales sont l'empalement par une électrode acérée et la technique dite du "patch-clamp". La première méthode a un fort aspect invasif car l'électrode accède directement à l'intérieur du soma par le percement de la membrane cellulaire. Ceci peut générer une perturbation du comportement du neurone voire l'endommager irrémédiablement. La seconde méthode dite de "patch-clamp" ne touche pas la membrane mais se contente d'y accoler une micro-pipette remplie d'une solution ionique mettant ainsi le système de mesure en continuité électronique avec l'intérieur du neurone.

Dans le cas de l'empalement (technique utilisée pour acquérir les signaux dont nous disposons), la résistance intrinsèque de l'électrode doit être mesurée et prise en compte afin d'atténuer les déformations qu'elle occasionne. De plus, le percement de la membrane peut augmenter artificiellement sa conductivité. Les signaux mesurés ne sont pas les mêmes selon que l'on se trouve au centre du soma ou sur d'autres parties plus excentrées. Dans le second cas, les fluctuations de potentiel visibles seront presque uniquement issues de la génération et de la propagation des PA.

### 2.1.3 Protocole expérimental

Les informations détaillées sur la préparation des tranches de bulbe olfactif, les caractéristiques techniques des enregistrements ainsi que les drogues et les solutions utilisées sont présentées dans les parties

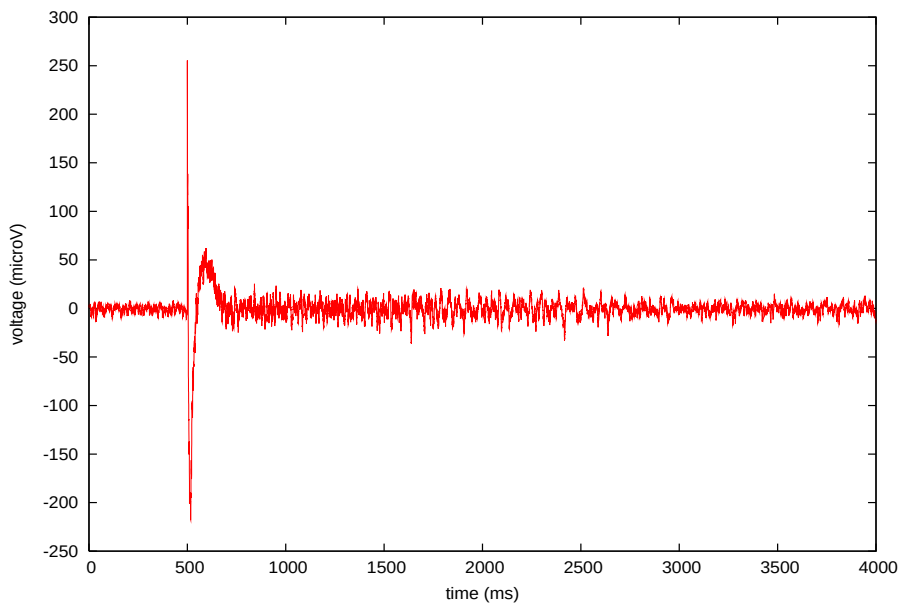


FIG. 2.1 – Enregistrement du PCL lors d'une expérimentation sur la tranche 7. La stimulation se produit 500 ms après le début de l'enregistrement.

“Materials and Methods” de l'article [Lagier et al., 2004].

## 2.2 Influence du blocage de l'inhibition GABAergique sur le taux d'activité, les oscillations et le phasage des cellules mitrales

### 2.2.1 Une activité oscillante atténuée

Afin d'obtenir des informations concernant la dynamique globale du réseau, le signal du PCL est analysé. Celui-ci donnant une information non locale, son spectrogramme reflète le comportement global de la structure neuronale. L'étude de l'évolution des oscillations avant et après une stimulation par un choc électrique indique la propension du réseau à générer lui-même ces oscillations car, les expérimentations étant réalisées en condition *in vitro*, les neurones sont isolés de toutes autres structures neuronales pouvant interférer. Une étude comparative de ces résultats avec ceux obtenus sur les mêmes tranches mais avec un bloqueur du neurotransmetteur GABAa, offre la possibilité de mesurer l'influence de ce neurotransmetteur dans la génération des activités oscillantes.

**Le signal du PCL.** On peut voir l'allure d'un enregistrement de PCL sur la figure 2.1. Pendant les premières 500ms où la stimulation ne s'est pas encore produite, le signal présente de faibles variations autour de  $0\mu V$ . La stimulation produit tout d'abord une forte et très brève discontinuité résultant de la stimulation elle-même. Le signal connaît ensuite une importante remontée le faisant passer d'une valeur fortement négative à une valeur positive 50ms plus tard. Le signal décroît ensuite pour retrouver une valeur moyenne nulle 200ms après la stimulation. Le PCL oscille ensuite plus faiblement à des fréquences élevées en s'atténuant peu à peu pour retrouver le niveau de variation qu'il avait avant la stimulation.

Que ce soit avant ou après la stimulation, le spectre de puissance du PCL calculé par la transformée de Fourier discrète peut présenter 6 pics de puissance à 50Hz, 90Hz, 150Hz, 180Hz, 250Hz et 270Hz. La forme très pointue de ces pics, leur apparition à des fréquences multiples de 50 ou 90 ainsi que leurs présences avant la stimulation suggèrent un bruit issu du protocole expérimental. Ce type de perturbation semble survenir assez fréquemment lors d'enregistrement de ce type [Liu et T.Newsome, 2006]. Pour éviter que ces

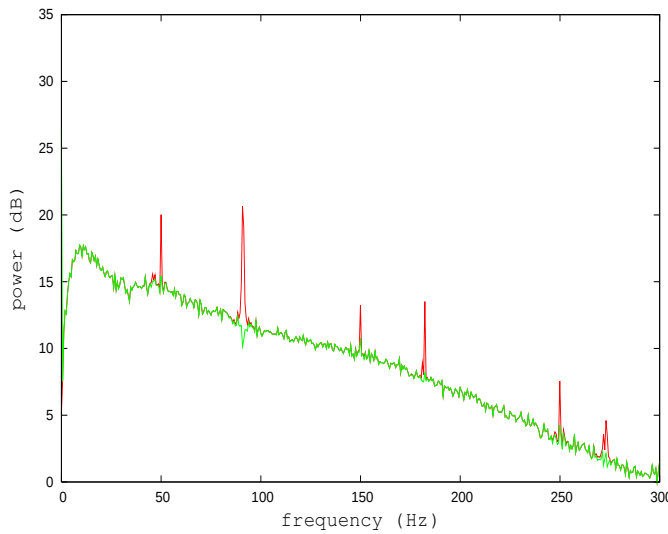
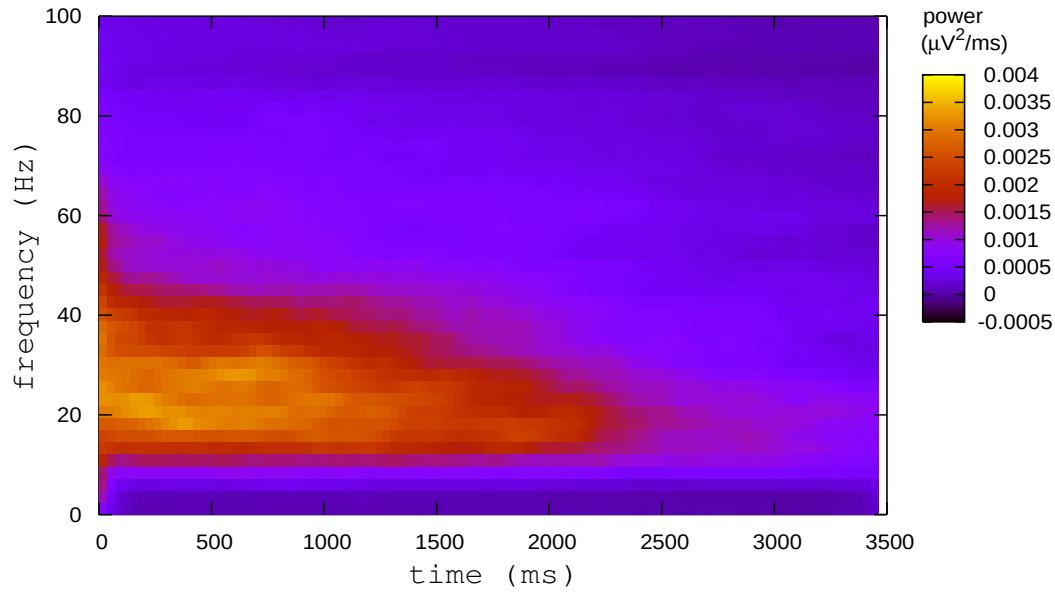


FIG. 2.2 – Illustration du filtrage de bruit sur le signal de PCL pour la tranche 3 sans injection de gabazine. En rouge, le spectre de puissance du PCL exprimé en décibels, avant la procédure de filtrage. En vert, le même spectre après l'atténuation à 50Hz, 90Hz, 150Hz, 180Hz et 250Hz.

interférences ne perturbent les résultats ultérieurs, ces pics sont atténués dans chaque enregistrement par des filtres de Butterworth coupe-bande réalisés sous Matlab. L'atténuation produite par ces filtres est proportionnelle au ratio entre la puissance produite au niveau du pic et celle produite autour des pics. Ainsi, plus le pic est pointu, plus il est atténué. La figure 2.2 montre un exemple d'un spectre de puissance (celui de la tranche 3 sans injection de gabazine), exprimée en décibels (dB) avant filtrage (en rouge), et après filtrage (en vert), la valeur de la puissance à 300Hz servant de valeur de référence pour calculer le gain en puissance. Les spectres de puissance présentant l'impact du filtrage de bruit pour d'autres tranches sont visibles dans les figures annexes A.1 et A.2 de l'annexe A.

**Les oscillations du PCL.** Dans [Lagier et al., 2004] des oscillations autour de 50Hz ont été observées dans le signal de PCL brute lors des 200ms suivant la stimulation du nerf olfactif. Une information plus complète (non limitée aux 200 premières millisecondes) est nécessaire afin de connaître la dynamique du réseau tout au long de l'enregistrement puisque, par exemple, l'analyse de la phase des potentiels d'action effectuée dans les sections ultérieures est réalisée durant les 3500ms qui suivent la stimulation. Pour cela, deux spectrogrammes concernant le PCL, dont le bruit a été préalablement filtré (voir le paragraphe précédent), sont calculés et présentés sur les figures 2.3.A et 2.3.B. Ils présentent la différence de puissances entre les oscillations après et celles avant la stimulation. Le calcul est réalisé sur des intervalles de 500ms. Tous les spectres de puissance sont calculés par une transformation de Fourier discrète. Les premières 500ms servent à déterminer le spectre de puissance avant la stimulation. Ce spectre est ensuite retranché aux autres spectres de puissances réalisés sur des intervalles temporels eux-aussi de 500ms mais situés après la stimulation. Cette différence de spectres de puissances calculée sur des intervalles successifs définit un spectrogramme mesurant l'évolution de l'augmentation des oscillations avant et après la stimulation. La figure 2.3.A présente le spectrogramme moyen obtenu sur les tranches sans injection de gabazine et la figure 2.3.B présente celui obtenu sur les mêmes tranches mais en présence de gabazine. Pour une information tranche par tranche concernant ce propos, voir les figures annexes A.3, A.4, A.5 et A.6 de l'annexe A.

A



B

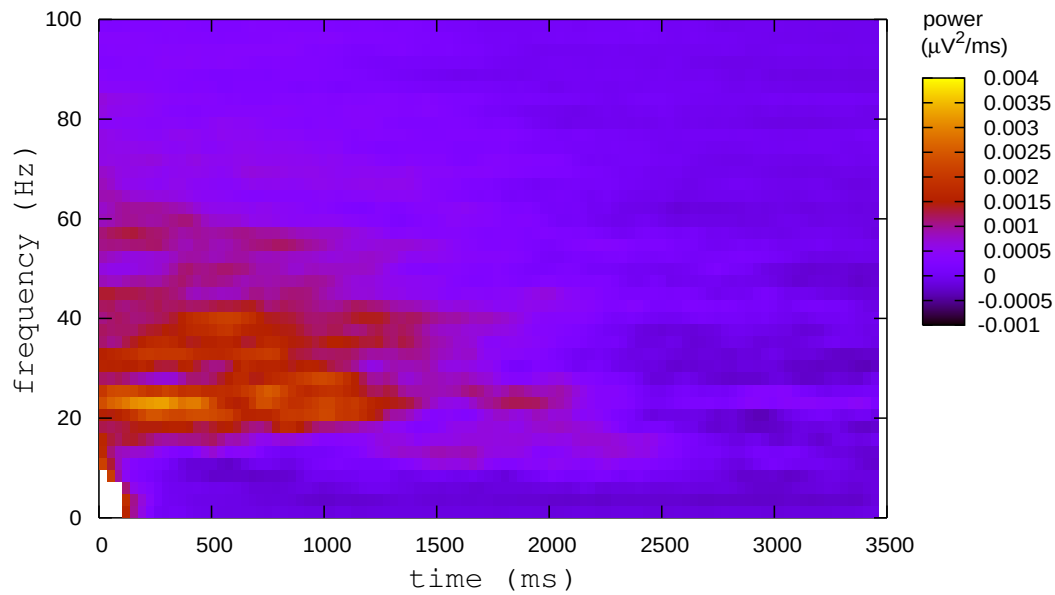


FIG. 2.3 – Spectrogramme moyen de la différence de puissance entre les oscillations du PCL après et celles avant la stimulation. La puissance est représentée en code couleur et est fonction de la bande de fréquence (en Hertz) et du temps après stimulation (en millisecondes). **A** : sans injection de gabazine. **B** : avec injection de gabazine.

Sans injection de gabazine (fig. 2.3.A), le choc électrique produit une augmentation des oscillations sur toutes les plages de fréquences du PCL. L'amplification maximale se situe entre 20 et 50Hz ce qui correspond principalement à la fréquence  $\gamma$ . Elle est maximale après la stimulation et décroît au cours du temps, un bref choc électrique (20V durant 0.1ms) entraînant des oscillations du PCL pendant plusieurs secondes. On voit sur la figure 2.3.B que l'injection de gabazine atténue les oscillations du PCL produites par la stimulation. Le "creux" en bas à gauche de cette figure correspond à une très forte puissance dans les fréquences basses qui dépasse l'échelle utilisée tout de suite après la stimulation. La gabazine augmente la réactivité du réseau dans les basses fréquences et cela pendant un court laps de temps après la stimulation ( $\approx 100$ ms).

Une tranche de bulbe olfactif de rat s'active donc préférentiellement sur la plage de fréquences  $\gamma$  quand elle est stimulée par un choc électrique. Ceci confirme le bulbe olfactif comme étant l'initiateur de ces fréquences (voir la section 1.2.12.0). Le bref choc électrique de quelques millisecondes génère des oscillations durant plusieurs secondes. La perdurance de cette activité peut être causée par l'auto-excitation des cellules mitrales, mécanisme explicité dans la section 1.2.3. Cette auto-excitation entretiendrait alors l'activité de tout le réseau. Le fait que la gabazine, bloquant l'action des neurotransmetteurs GABA responsables de l'inhibition, diminue la puissance des oscillations suggère que l'inhibition joue un rôle important dans la génération des oscillations  $\gamma$ . Les oscillations  $\gamma$  seraient donc issues non seulement de l'excitation des cellules mitrales/à panache mais également de l'activité des cellules inhibitrices. Une hypothèse plausible serait que le rythme  $\gamma$  provienne de la boucle excitation $\leftrightarrow$ inhibition entre les cellules mitrales et les cellules granulaires, cette boucle étant auto-entretenu par l'auto-excitation des mitrales au niveau des glomérules. La brève, mais importante, amplification des oscillations à faibles fréquences suite à l'injection de gabazine peut s'expliquer par le fait que l'action du réseau inhibiteur étant bloqué, toutes les cellules mitrales réagissent de la même manière en déchargeant beaucoup de PA. L'addition de ces multiples événements brusques impacte les fréquences plus basses en modifiant la valeur moyenne du signal. Le signal du PCL étant issu du filtrage passe-bas ( $<300$ Hz) du signal extracellulaire, il est susceptible de capter cette altération.

**Conclusion** Le signal du PCL reflétant l'activité globale du réseau présente une amplification des oscillations suite à la stimulation du nerf olfactif qui perdure pendant plusieurs secondes. Cette amplification se situe principalement dans la bande  $\gamma$ , passant de 30Hz juste après la stimulation à une fréquence plus lente de 20Hz. Le blocage de l'inhibition entraîne une forte augmentation dans les basses fréquences durant la première centaine de millisecondes suivant la stimulation et entraîne ensuite une atténuation des oscillations sur la totalité des fréquences et principalement sur les fréquences entre 20 et 50Hz comparativement à la condition contrôle.

### 2.2.2 Une augmentation des émissions de potentiels d'action

L'inhibition GABAergique ayant une influence forte sur le signal du PCL, il est nécessaire de mesurer son influence directe sur l'activité des cellules mitrales par l'intermédiaire des signaux multi-unitaires et intracellulaires. Pour chacun d'eux, une méthode de détection de potentiels d'action permet de déterminer les instants auxquels les cellules mitrales émettent un potentiel d'action. L'analyse du taux de décharge instantané des cellules, appelé histogramme d'occurrences, permet de visualiser l'influence de la stimulation sur l'activité des cellules relais. Une étude comparative avec injection de gabazine permet d'évaluer l'influence de la conductance synaptique sur la quantité de potentiels d'action.

**La détection des potentiels d'action.** On peut voir l'allure du signal multi-unitaire sur la figure 2.4.A. Ce signal présente de grandes fluctuations à des fréquences rapides. Celles-ci sont minimales pendant les 500ms précédant la stimulation. Lors de cette stimulation les oscillations s'amplifient et diminuent peu à peu. Comme nous l'avons vu dans la section 2.1, la génération de potentiels d'action dans le ré-

seau se reflète comme une brusque baisse du potentiel multi-unitaire. Les potentiels d'action sont alors détectés dans ce signal par le franchissement d'un potentiel seuil négatif. Cette valeur de seuil est le paramètre important de l'analyse. La distribution des valeurs de l'enregistrement multi-unitaire suit une loi gaussienne légèrement asymétrique car un peu étalée du côté des valeurs négatives (voir fig. 2.4.B). Ceci peut s'expliquer par le fait que le signal est composé d'un bruit sur lequel s'ajoutent les PA multi-unitaires visibles sous forme de brusques baisses du potentiel mesuré, les PA tirant ainsi la distribution du signal vers les valeurs négatives. Pour une tranche, on calcule l'écart type  $\sigma_{extra}$  du signal au cours de tous les enregistrements sans gabazine. La valeur seuil sera donnée comme un multiple de cet écart type calculé. Un seuil de détection à  $-3\sigma$  permet de retenir les valeurs très peu probablement issues du bruit ( $p < 0.0015$ ). On voit sur la fig. 2.4.B que cette valeur se situe largement dans la zone non-symétrique de l'histogramme des valeurs.

Des exemple de l'allure du signal intracellulaire sont visibles sur les figures 2.5. La figure 2.5.A montre le signal intracellulaire sans injection de gabazine et 2.5.B montre le potentiel membranaire du même neurone lors d'une stimulation avec injection de gabazine. Les PA émis sont visibles dans les enregistrements intracellulaires par une brusque dépolarisation du potentiel membranaire. Les PA intracellulaires sont détectés par le franchissement d'une valeur seuil choisie à  $-30\text{mV}$  (ligne horizontale verte sur les figures 2.5.A et 2.5.B).

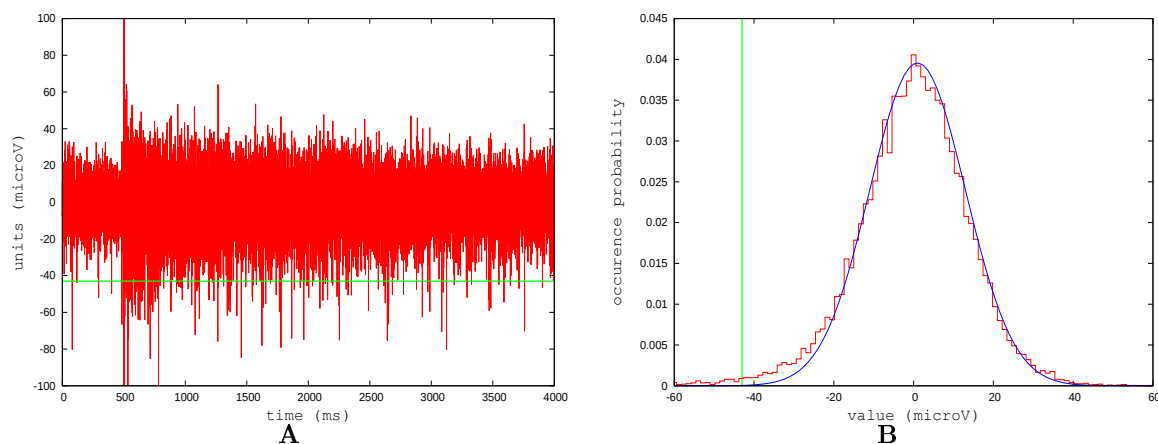


FIG. 2.4 – **A** : Signal multi-unitaire au cours du temps. La ligne horizontale verte est située à  $-3\sigma$  et représente le seuil de détection des PA. **B** : Le même signal mais présenté sous la forme d'un histogramme affichant la probabilité de rencontrer telle ou telle valeur dans le signal. La gaussienne bleue représente l'approximation de la partie positive de l'histogramme par une gaussienne. La ligne verte représente, là-aussi, le seuil de détection des PA.

**Les histogrammes d'occurrence.** Les histogrammes d'occurrence de potentiels d'action sont réalisés par une fenêtre glissante de 40ms pour le signal multi-unitaire et 200ms pour le signal intracellulaire. Dans cette fenêtre, on compte le nombre de PA détectés pour chaque enregistrement et le résultat est ensuite divisé proportionnellement à la largeur de la fenêtre temporelle afin d'obtenir un taux de réception pour 100ms. Le résultat donné pour une tranche exprime la moyenne des histogrammes réalisés sur tous les enregistrements de cette tranche. Le résultat pour toutes les tranches est la moyenne des histogrammes moyens de chaque tranche. Il est donc indépendant du nombre d'expérimentations réalisées pour chaque tranche.

L'histogramme d'occurrence des PA extracellulaires montre un profil différent selon que l'enregistrement est réalisé avec ou sans injection de gabazine. Avec gabazine, les PA détectés sont plus nombreux et plus concentrés au cours des 2 secondes qui suivent la stimulation (voir fig. 2.6.A). Le taux de détections des PA avec une injection de gabazine est approximativement divisé par 7 (passant de 35 à 5) entre le pic

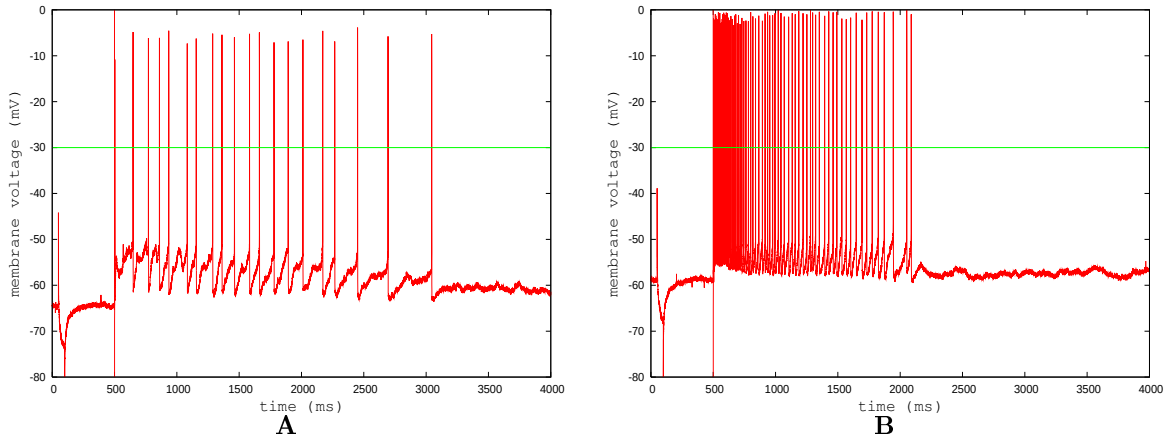


FIG. 2.5 – Enregistrements du potentiel membranaire lors d’une expérimentation sur la tranche 7. La stimulation se produit 500 ms après le début de l’enregistrement. La ligne verte représente le seuil de détection des PA à  $-30mV$ . **A** : Sans injection de gabazine. **B** : Avec injection de gabazine.

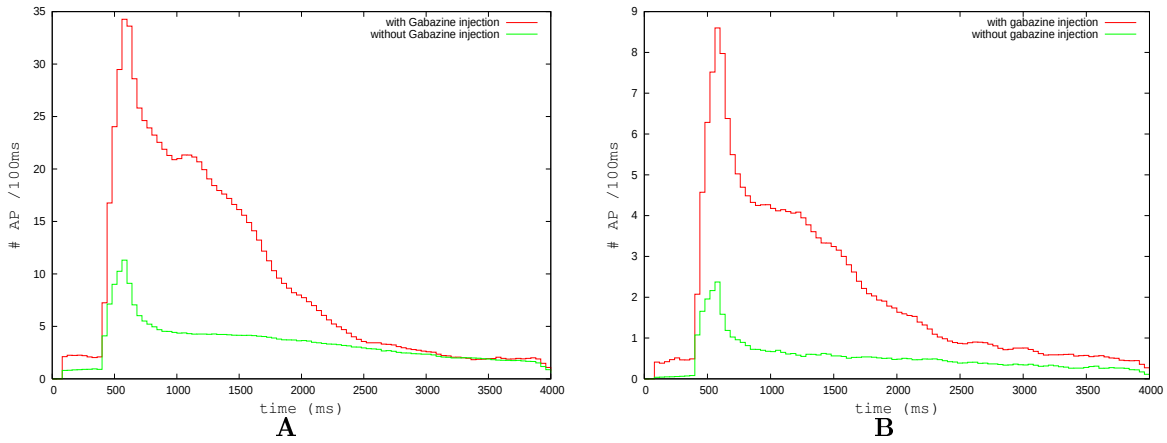


FIG. 2.6 – Histogrammes présentant le nombre de PA détectés au cours du temps avec et sans injection de gabazine. **A** : pour le signal multi-unitaire. **B** : Pour le signal intracellulaire.

à  $t = 550ms$  et  $t = 2500ms$ . Il n’est divisé que par approximativement 3 (passant de 12 à 4) sans injection de drogues. Sans gabazine, les PA sont donc moins nombreux mais plus répartis tout au long de l’enregistrement. Au bout de 2500ms, les deux histogrammes deviennent semblables. L’inhibition synaptique du bulbe olfactif diminue donc fortement le taux de génération de PA, le divisant approximativement par 3. Cette action inhibitrice a une influence pendant approximativement 2 secondes. Les histogrammes tranche par tranche sont un peu variables mais pour tous on observe une forte augmentation du nombre de PA après la stimulation suivie d’une diminution. Dans tous les cas, l’injection de gabazine augmente le nombre de PA émis par le réseau (voir figures annexes A.10, A.11 et A.12 de la section A.0.2)

Les profils des histogrammes d’occurrence des PA intracellulaires (voir fig. 2.6.B) sont très semblables à ceux observés en enregistrement multi-unitaires (voir fig. 2.6.A). Le profil en condition contrôle (sans gabazine), présente un pic très pointu qui dure approximativement une centaine de millisecondes juste après la stimulation. Il est suivi par une décroissance beaucoup plus lente dont la valeur se situe entre 1 et 2 PA. Avec gabazine, les PA sont de 2 à 4 fois plus nombreux. Ils sont concentrés sur les 2 secondes qui suivent la stimulation. Les deux profils après  $t = 2500ms$  deviennent semblables. Les histogrammes



tranche par tranche sont visibles sur les figures annexes A.15, A.16 et A.17 de l'annexe A.

**Conclusion.** La stimulation par un choc électrique déclenche une excitation des cellules mitrales qui dure plusieurs secondes. Cette durée d'excitation peut être causée par l'auto-excitation des cellules mitrales qui, après avoir été activées, peuvent libérer du glutamate au sein de leur glomérule. L'inhibition synaptique provenant des cellules juxtaglomérulaires ou granulaire engendre un courant inhibiteur qui tempère fortement et pendant 2 secondes l'influence de l'excitation synaptique provenant des neurones récepteurs olfactifs.

### 2.2.3 L'augmentation du phasage des potentiels d'actions

Sachant que la stimulation par choc électrique déclenche une forte activité des cellules du réseau pendant plusieurs secondes et que celle-ci est atténuée par un mécanisme d'inhibition synaptique, il reste à déterminer dans quelle proportion cette inhibition synaptique, impliquée dans la génération des oscillations du PCL, contrôle l'émission des potentiels d'action. L'information transmise au cortex piriforme étant constituée des PA des cellules relais, il est essentiel de comprendre, tant au niveau du signal multi-unitaire qu'à celui du signal intracellulaire, les caractéristiques temporelles de cette communication afin de savoir si l'émission des PA présente un lien avec la dynamique du PCL et si ce lien est lié à la présence d'inhibition synaptique. Pour cela, les temps d'émission de potentiels d'actions sont étudiés relativement aux cycles d'oscillations du PCL, ces derniers étant définis par des maxima locaux du PCL successifs.

**Le calcul de la phase des potentiels d'actions.** Dans la suite de ces travaux, l'activité des cellules relais est étudiée en fonction des oscillations du réseau. Par cet intermédiaire, il est possible de comprendre la relation entre l'activité des cellules mitrales et celle rythmée du PCL. Un signal définissant une sorte d'horloge qui servira de base à l'étude de tous les processus cycliques susceptibles de se présenter dans ces signaux biologiques est donc déterminé. Pour ce faire, la détection de maxima locaux permet de scinder le signal du PCL en une succession de périodes. La méthode employée pour la détection des maxima est la suivante : un point  $(X_m, Y_m)$  est considéré comme un maximum local si pour tous points du signal  $(X_i, Y_i)$ , avec  $i \neq m$ , tel que  $X_m - window < X_i < X_m + window$  on a  $Y_i < Y_m$ , la succession de deux maxima définissant alors une période du PCL. Pour isoler la dynamique se produisant sur la plage de fréquence  $\gamma$ , le PCL est filtré entre 20 et 60Hz. Le résultat de cette procédure dépend du paramètre *window*. Cette méthode de détection donne une population de périodes de PCL. Cette population est représentable sous forme d'histogramme présentant la densité de distribution du nombre de périodes détectées en fonction de leurs durées.

La figure 2.7.A montre l'évolution de la distribution moyenne des périodes détectées en fonction du paramètre *window*. Le paramètre *window* = 7ms sera conservé afin de détecter les périodes couvrant approximativement la gamme  $\gamma$  avec des périodes détectées inférieures à 50ms, une période moyenne de 20ms et une période la plus probable de 15ms correspondant respectivement à des fréquences de 20Hz, 50Hz et 67Hz (voir fig. 2.7.B). Cette distribution varie peu en fonction de la tranche considérée (voir les figures annexes A.7 et A.8 de la section A.0.1.0). La durée des périodes détectées est peu variable au cours du temps après stimulation (pour plus de détails voir la figure annexe A.9 de la section A.0.1.0). La méthode de détection ne dépendant pas de l'amplitude de l'oscillation, les fréquences observées ne correspondent pas obligatoirement aux fréquences principales trouvées dans le spectre de puissance.

Pour estimer le lien entre ces PA et le PCL, chaque PA du signal multi-unitaire ou bien intracellulaire est associé à une phase relative aux oscillations du PCL. Pour chaque PA, on recherche les pics de PCL précédents et suivants les plus proches. Le PA détecté est donc entouré par ces deux événements. La

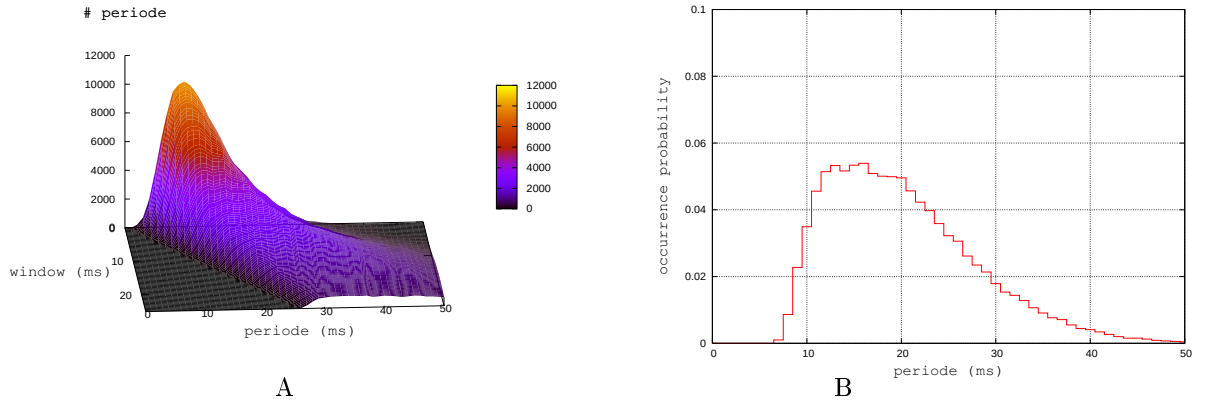


FIG. 2.7 – **A** : Histogramme présentant la distribution des périodes de PCL détectées pour toutes les tranches en fonction du paramètre de détection *window* et de la durée de la période. **B** : Histogramme présentant la distribution des périodes de PCL pour toutes les tranches avec un paramètre *window* = 1ms en fonction du temps. La stimulation intervient à  $t = 500ms$ .

phase du PA  $\phi_{PA}$  est donnée par l'équation suivante :

$$\phi_{PA} = 2\pi \cdot \frac{T_{PA} - T_{PRE}}{T_{SUIV} - T_{PRE}} \quad (2.1)$$

Où  $T_{PA}$  est le moment d'apparition du PA,  $T_{PRE}$  le moment du pic de PCL précédent le PA et  $T_{SUIV}$  le moment du pic de PCL suivant le PA.

**Les tests statistiques.** Les formules utilisées pour ces mesures sont tirées du livre [Fisher, 1993]. La phase moyenne est l'angle formé par l'axe des abscisses et le vecteur résultat  $\vec{R}$  qui est formé par la sommation des vecteurs représentant les phases des PA mesurées par l'équation 2.1. La dispersion angulaire avec injection de gabazine est estimée par la formule  $d = 2\pi * (1 - |\vec{R}|/n)$ . De par la nature circulaire des données exprimées en angles, des tests statistiques particuliers sont utilisés.

Le test statistique de Rayleigh permet de connaître la probabilité que la distribution angulaire obtenue sur un échantillon soit issue d'une loi uniforme. Il est réalisé pour chaque tranche (avec et sans gabazine) ainsi que pour l'ensemble des phases obtenues sur toutes les tranches. Le qualificatif de phase "préférée" sera associé dans la suite de ce travail à la phase moyenne d'une distribution angulaire non-uniforme. Le seuil de signification est de 5%, c.à.d qu'une distribution sera considérée comme significativement non-uniforme si elle a moins de 5 chances sur 100 d'être issue d'un tirage uniforme ( $p < 0.05$ ). Il faut noter que ce test peut confondre une distribution multi-variée et une distribution uniforme. Les figures A.13 et A.14 de la section annexe A.0.2 permettent de confirmer que les distributions sont monovariées. Le test de Rayleigh nous donne donc bel et bien une indication sur la nature non-uniforme du phasage des PA.

Le test de Rao sur le vecteur polaire est un test non-paramétrique permettant d'estimer la probabilité que deux distributions angulaires aient la même valeur moyenne. De même que pour le test de Rayleigh, une probabilité inférieure à 5% ( $p < 0.05$ ) permet de rejeter l'hypothèse selon laquelle les deux distributions sont centrées sur la même valeur. Ce test est effectué pour chaque tranche afin de comparer les distributions de phases avec et sans gabazine. Il est également réalisé sur l'ensemble des phases (pour toutes les tranches) afin de comparer globalement l'influence de la gabazine sur la phase moyenne des PA. Le test de Rao sur la distribution est lui aussi non-paramétrique et permet de connaître la probabilité que deux distributions angulaires aient la même dispersion.

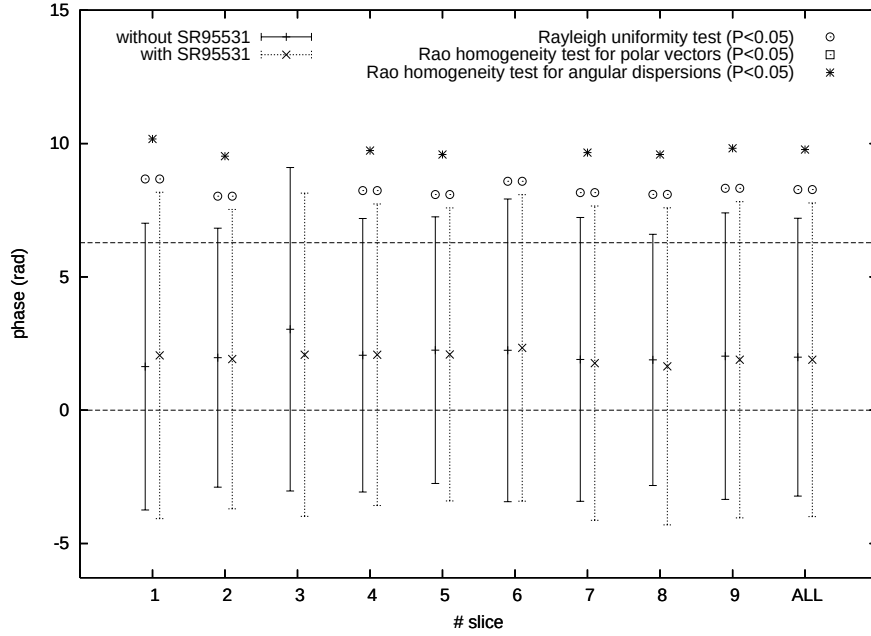
**Le phasage des potentiels d'action.** L'inhibition n'agit pas que sur le nombre de PA émis mais également sur le moment où ceux-ci se produisent au sein des oscillations du PCL. Les résultats sur la fig. 2.8.A montrent que toutes les distributions de phases de PA extracellulaires mesurées (sauf celle de la tranche 3) sont significativement non-uniformes. Dans le détail, les distributions avec et sans gabazine réalisées sur toutes les tranches (condition ALL) sont visibles sur la figure 2.8.B. Pour les distributions tranche par tranche, voir les figures annexes A.13 et A.14 de la section A.0.2. La phase moyenne se situe autour de deux radians que ce soit avec ou sans gabazine. Pour toutes les tranches (sauf une), la dispersion angulaire avec injection de gabazine est significativement plus élevée. L'inhibition synaptique favorise donc la synchronisation des PA extra-cellulaires avec le rythme du PCL.

Au niveau du signal intracellulaire, sans gabazine, l'analyse donne 5 cellules sur 9 dont les PA ne sont pas uniformément phasés (voir fig. 2.9.A). En condition contrôle, les cellules mitrales présentent donc un profil d'activité phasée ou uniforme. Pour toutes les cellules, lorsque la distribution n'est pas uniforme en condition et avec gabazine, l'injection de gabazine accroît la dispersion angulaire des phases détectées (test de Rao sur la dispersion) et la valeur angulaire moyenne est potentiellement identique (test de Rao sur la moyenne) et semblable à celle mesurée dans le signal multi-unitaire, c.à.d. environ 2 radians. L'histogramme global des phases (correspondant à la condition ALL de la figure 2.9.A), présenté figure 2.9.B, montre des distributions angulaires monovariées que ce soit avec ou sans injection de gabazine. Les histogrammes tranche par tranche sont visibles sur les figures annexes A.18 et A.19 de la section A.0.3.

**Conclusion** L'activité de la population des neurones est liée aux oscillations du PCL. Les cellules émettent préférentiellement après un pic de PCL. Au niveau de ce signal multi-unitaire comme du signal intracellulaire, l'inhibition synaptique favorise la synchronisation des PA par rapport aux oscillations du PCL. Bien qu'au niveau global la population neuronale ait une activité phasée, certains neurones de cette population peuvent présenter un comportement différent puisque certaines cellules ne sont pas phasées alors que la tranche associée l'est. Le phasage observé de la population pourrait ainsi être seulement issu d'une partie des cellules.

Il semble donc que l'inhibition interagisse avec les cellules relais les contraignant à s'activer d'une manière particulière. Le fait que les PA soient phasés même en présence de gabazine peut résulter d'un autre mécanisme de phasage que l'inhibition synaptique ou bien d'une partie de l'inhibition qui n'aurait pas été bloquée. Cette dernière hypothèse peut survenir si l'inhibition est portée par un autre vecteur que le neurotransmetteur GABA ou bien si la quantité de gabazine utilisée n'engendre qu'un blocage partiel de ce neurotransmetteur. Cette interprétation est très probable puisque le fait que les distributions de phases aient des valeurs moyennes semblables avec et sans injection de gabazine suggère que le même mécanisme est à l'oeuvre dans un cas comme dans l'autre. Il serait alors seulement atténué par l'injection de drogue. Ces constatations invitent à étudier plus en finesse les mécanismes synaptiques responsables du phasage des PA et qui seraient décelables sur les enregistrements intracellulaires. C'est ce qui est fait dans les sections suivantes.

**A.**



**B.**

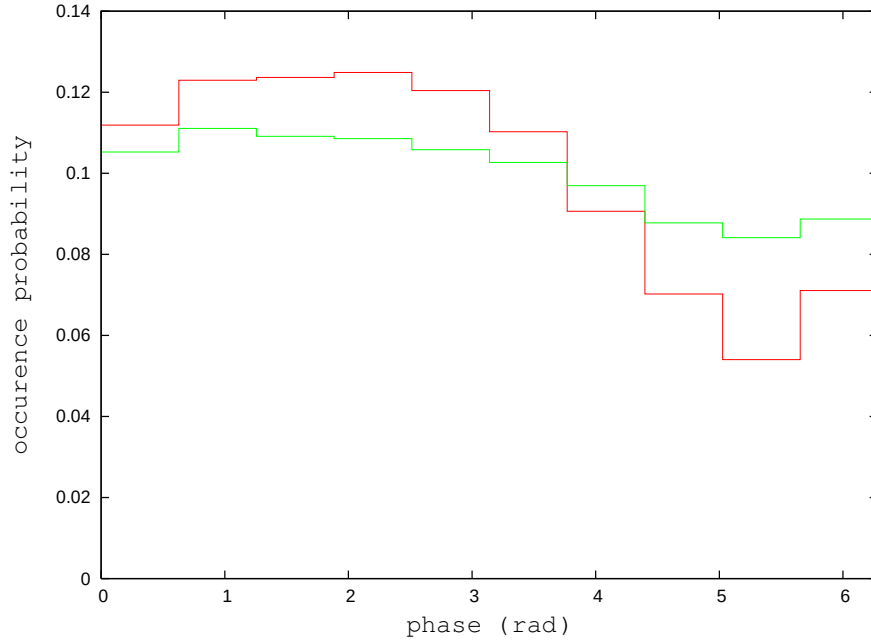
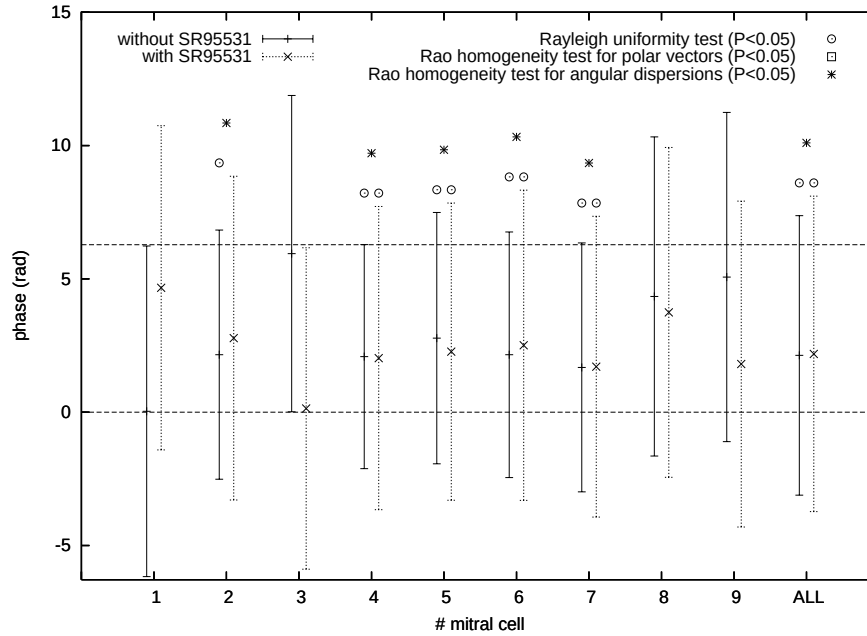


FIG. 2.8 – **A** : Figure présentant la phase moyenne et la dispersion angulaire de la phase des PA multi-unitaires pour les 9 tranches. *ALL* représente l'ensemble des tranches traitées comme un ensemble. Pour chaque tranche les résultats avec et sans injection de gabazine sont mis côte-à-côte. Le test statistique de Rayleigh permet de déterminer la probabilité pour que la distribution angulaire mesurée soit issue d'une distribution uniforme. Le test de Rao sur le vecteur polaire (resp. la dispersion) permet de déterminer si les deux distributions (avec et sans gabazine) partagent la même moyenne (resp. dispersion) angulaire. **B** : Histogrammes présentant la densité moyenne de probabilité des phases des PA multi-unitaires pour toutes les tranches, sans (en rouge) et avec injection de gabazine (en vert).

A.



B.

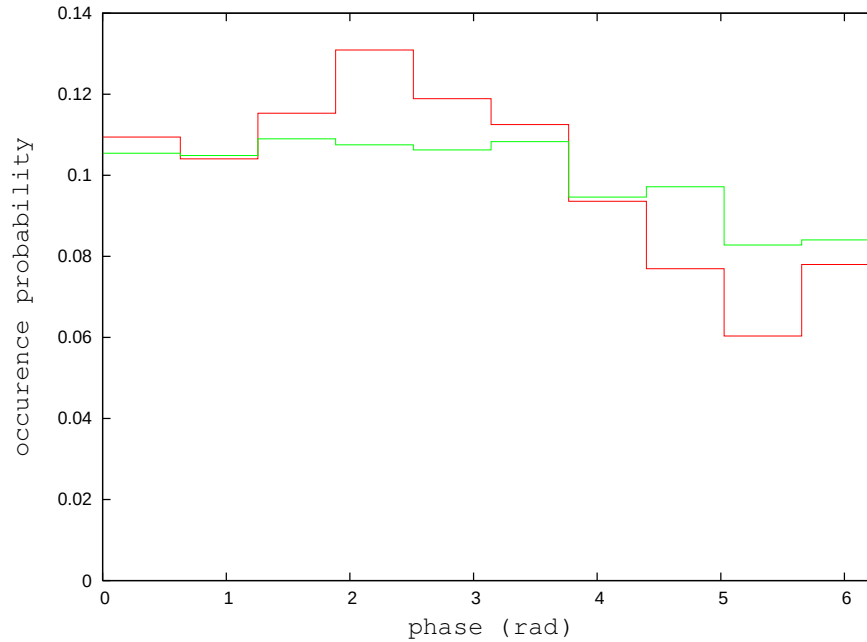


FIG. 2.9 – **A** : Figure présentant la phase moyenne et la dispersion angulaire de la phase des PA intracellulaires pour les 9 cellules mitrales. *ALL* représente l'ensemble des cellules traitées comme un ensemble. Pour chaque cellule les résultats avec et sans injection de gabazine sont mis côte-à-côte. Le test statistique de Rayleigh permet de déterminer la probabilité pour que la distribution angulaire mesurée soit issue d'une distribution uniforme. Le test de Rao sur le vecteur polaire (resp. la dispersion) permet de déterminer si les deux distributions (avec et sans gabazine) partagent la même moyenne (resp. dispersion) angulaire. **B** : Histogrammes présentant la densité moyenne de probabilité des phases des PA intracellulaires pour toutes les tranches, sans (en rouge) et avec injection de gabazine (en vert).

## 2.3 Une nouvelle méthode pour l'extraction des événements synaptiques

Afin de mieux déterminer le rôle de l'inhibition synaptique dans le phasage des potentiels d'action, nous cherchons à extraire le décours temporel de cette conductance à partir des enregistrements intracellulaires afin de déterminer, notamment, les instants d'arrivée des événements synaptiques inhibiteurs. Deux méthodes d'extraction des conductances synaptiques développées préalablement à ces travaux sont présentées. Celles-ci sont difficilement applicables en ce qui concerne notre problématique. Aussi, une nouvelle méthode est proposée afin de détecter les événements synaptiques sur les enregistrements intracellulaires quand le neurone est en régime d'émission de PA. Cette méthode nécessite, entre autres choses, une nouvelle méthode pour l'ajustement d'un modèle de neurone afin de déterminer la conductance synaptique au cours du temps pour un enregistrement donné. Les conductances extraites sont ensuite déconvoluées afin de déterminer les temps d'arrivée des événements synaptiques. La reconstruction du signal basée sur ces temps d'arrivée permet d'obtenir l'information complémentaire concernant l'amplitude des événements synaptiques reçus.

### 2.3.1 Des méthodes antérieures inappropriées

#### Une méthode basée sur l'équation de Fokker-Plank

**Explications.** L'équation de Fokker-Plank permet de déterminer la densité de probabilité quant à l'état d'un système dynamique gouverné par une équation différentielle stochastique. En d'autres termes, on peut déterminer la densité de probabilités concernant l'état futur d'un système en connaissant seulement sa règle d'évolution et les caractéristiques statistiques de son entrée (ex : moyenne, écart type). En ce qui concerne l'estimation des conductances synaptiques reçues par un neurone, la méthode est inversée, c-à-d que l'on peut déterminer le profil statistique de l'entrée (les conductances synaptiques) sachant la distribution du potentiel membranaire du neurone [Rudolph et al., 2004]. Cette méthode s'appuie sur la résolution analytique du comportement stochastique d'un neurone Leaky Integrate and Fire (LIF) recevant deux types de conductances synaptiques différentes (voir eq. 2.2), chacune modélisée par un processus de Ornstein-Uhlenbeck (voir eq. 2.3) [Rudolph et Destexhe, 2003].

$$C \frac{dV(t)}{dt} = -g_L \cdot (V(t) - E_L) - g_i(t)(V(t) - V_i) - g_e(t)(V(t) - V_e) + I_{inj} \quad (2.2)$$

$$\frac{dg_{e,i}(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_{e,i}}(g_{e,i}(t) - \langle g_{e,i} \rangle) + \sqrt{\frac{2\sigma_{e,i}^2}{\tau_{e,i}}} \chi_{e,i}(t) \quad (2.3)$$

Où  $C$  est la capacité du neurone,  $V(t)$  son potentiel au cours du temps,  $g_L$  sa conductance membranaire,  $E_L$  son potentiel de repos,  $g_i(t)$  la conductance synaptique inhibitrice,  $V_i$  le potentiel d'inversion de la conductance inhibitrice,  $g_e(t)$  la conductance synaptique excitatrice,  $V_e$  son potentiel d'inversion,  $I_{inj}$  le courant injecté par l'expérimentateur,  $g_{e,i}$  représente la conductance excitatrice ou inhibitrice,  $\tau_{e,i}$  la constante de temps des événements synaptiques,  $\langle g_{e,i} \rangle$  la conductance excitatrice ou inhibitrice moyenne,  $\sigma_{e,i}$  l'écart type de la conductance synaptique et  $\chi_{e,i}(t)$  est un bruit blanc gaussien de moyenne nulle et d'écart-type unité.

Les conditions nécessaires à l'utilisation de cette méthode sont les suivantes : que la densité de distribution du potentiel du neurone considéré ne s'éloigne pas trop d'une gaussienne, que les valeurs des différentes conductances aient une densité de distribution proche de celle définie par un processus de Ornstein-Uhlenbeck (univariée) et que l'on utilise différents courants injectés (pour définir plusieurs conductances).

**Domaine d'application.** La théorie de cette méthode, plus précisément la résolution de l'équation de Fokker-Planck permettant de définir la fonction de densité de probabilité du potentiel du neurone en fonction des conductances synaptiques, est basée sur un modèle de neurone de type LIF. L'insertion de modèles plus complexes (non-linéaires) empêche une résolution analytique. L'expérimentation de cette méthode sur des modèles de neurones plus complexes a donné de bons résultats [Rudolph et al., 2004] mais il faut gager que la pertinence de ces résultats est dépendante de l'écart entre le comportement du neurone réel étudié et celui du modèle LIF. Les dynamiques des conductances synaptiques sont chacune supposée fluctuer autour d'une valeur moyenne. Le décours réel des conductances synaptiques au niveau du soma est considéré comme étant une sommation d'événements unitaires de différentes amplitudes ayant chacun une forme stéréotypée de type simple ou double-exponentielle. L'approximation de ces fluctuations par une formulation par un processus de OU semble pertinente [Rudolph et al., 2004].

La précision de l'estimation de la valeur moyenne et de l'écart type des conductances synaptiques dépend de la propension du neurone et des conductances synaptiques à se conformer aux modèles LIF et OU. Le résultat obtenu est une estimation des valeurs moyennes ainsi que des écarts types des conductances synaptiques au cours d'une fenêtre temporelle. Plus la fenêtre utilisée pour calculer le profil de la distribution du potentiel membranaire est étroite plus l'information temporelle est précise. Par contre, son ajustement avec une courbe gaussienne devient en contrepartie plus délicate (car on dispose de moins de valeurs de potentiel membranaire). Il est donc impossible de connaître avec cette méthode les valeurs exactes des conductances synaptiques au temps  $t$ . L'estimation de deux conductances synaptiques différentes nécessite l'injection de deux courants différents. Lors de ces deux injections les caractéristiques statistiques des conductances synaptiques se doivent d'être reproductibles. Le modèle de base étant un LIF, le comportement d'émission de PA n'est pas pris en compte. La distribution du potentiel membranaire utilisé étant une gaussienne, le comportement cyclique du potentiel du neurone en régime de PA peut perturber les résultats.

### Une méthode basée sur une injection de courants hyperpolarisants

**Explications.** Cette méthode d'estimation des conductances synaptiques par régression linéaire a été proposée afin de déterminer les profils des conductances reçues par un neurone du cortex visuel lors de la stimulation de ses afférences sensorielles [Anderson et al., 2000]. Cette méthode considère le potentiel membranaire comme étant régi par des lois s'approchant de celles définies par un neurone LIF. On considère également que, lors des expérimentations, le courant responsable de la dérivée du potentiel par rapport au temps est négligeable face à celui impliquant le maintien du potentiel autour d'une valeur fixe. La relation entre le potentiel membranaire stable, le courant injecté et les conductances synaptiques devient alors linéaire (voir eq. 2.4 et 2.5).

$$0 = -g_L \cdot (V(t) - E_L) - g_i(t)(V(t) - V_i) - g_e(t)(V(t) - V_e) + I_{inj} \quad (2.4)$$

$$\text{soit : } -V(t)(g_L + g_i(t) + g_e(t)) + (g_L \cdot E_L + g_i(t) \cdot V_i + g_e(t) \cdot V_e + I_{inj}) = 0 \quad (2.5)$$

Avec  $g_L$  et  $E_L$  la conductance et le potentiel de fuite du neurone,  $g_i(t)$  et  $V_i$  la conductance inhibitrice et son potentiel d'équilibre,  $g_e(t)$  et  $V_e$  la conductance excitatrice et son potentiel d'équilibre,  $I_{inj}$  le courant injecté par l'expérimentateur et  $V(t)$  le potentiel du neurone. Connaissant  $I_{inj}$ ,  $g_L$ ,  $E_L$ ,  $V_i$  et  $V_e$ , il ne reste qu'à déterminer  $g_e(t)$  et  $g_i(t)$ . L'injection de courants différents ( $I_{inj}$ ) permet de déterminer la pente et l'ordonnée à l'origine de cette droite ce qui offre deux équations permettant de déterminer les deux variables  $g_e(t)$  et  $g_i(t)$ .

**Domaine d'application.** La méthode d'estimation de la conductance par régression linéaire nécessite que le neurone ait un comportement proche de celui modélisé par un LIF. C'est cette caractéristique qui

permet d'utiliser une approximation linéaire afin d'obtenir les estimations des conductances. La dérivée du potentiel membranaire étant négligée, les périodes qui suivent la génération d'un PA et pendant lesquelles le potentiel est à un niveau très bas mais où la pente est fortement positive sont considérées par cette méthode comme étant des moments de forte inhibition. Cette méthode, en l'état, ne convient donc pas aux périodes de génération de PA rapprochés. Cette méthode ne suppose pas de modèle de comportement préalable quant aux fluctuations des valeurs des conductances. La dérivée du potentiel membranaire étant négligée, les conductances synaptiques ayant un caractère non-reproductible et le neurone ayant des caractéristiques non-linéaires bruitées, les points expérimentaux obtenus ne sont pas parfaitement alignés. La multiplication des essais permettant la réalisation d'une régression linéaire donne donc une estimation des conductances moyennes reçues par un neurone au cours des essais. Plus exactement le résultat de cette méthode nous donne les conductances synaptiques qu'il faudrait pour observer un comportement semblable chez un neurone se comportant comme un LIF.

## Conclusion

Ces deux méthodes ont, chacune, un domaine d'application spécifique devant respecter certaines conditions préalables. La première méthode donne une information concernant le déroulement temporel des conductances moyennes ainsi que leur écart-type. La seconde donne une information concernant les conductances moyennes reçues au cours de plusieurs expérimentations. Ce que l'on cherche en revanche à retrouver dans cette section concerne le déroulement temporel précis des conductances au cours d'un unique enregistrement. Pour cela, une nouvelle méthode est développée dans la section suivante.

### 2.3.2 Une nouvelle méthode par injection de bloqueurs synaptiques

Les restrictions inhérentes aux méthodes précédentes ont nécessité le développement d'une nouvelle méthode permettant d'estimer les conductances synaptiques d'un neurone dont le comportement diffère notablement d'un LIF, pouvant être utilisée en régime d'émission de PA et ne supposant pas la reproductibilité de la conductance synaptique inhibitrice. La démarche globale consiste à modéliser le comportement électronique du neurone, à injecter une drogue bloquant un canal synaptique, à mesurer les fluctuations d'une conductance excitatrice, à déterminer la fluctuation moyenne de cette conductance obtenue lors des différents essais avec bloqueur, à ré-injecter cette fluctuation moyenne lors des enregistrements sans bloqueurs afin de mesurer les fluctuations d'une seconde conductance inhibitrice cette fois. Connaissant ces conductances et supposant qu'elles sont composées d'une sommation d'événements synaptiques unitaires, une déconvolution permet de déterminer les instants d'arrivée précis de chacun des événements. L'amplitude de chacun d'eux est ensuite déterminée par une reconstruction du signal de base.

**Explications.** Cette méthode permet la prise en compte du comportement électronique précis du neurone. Ceci permet de séparer, dans les fluctuations du potentiel membranaire observées, la part due aux courants internes  $I_n(V)$  du neurone de celle issue des courants synaptiques  $I_{syn}(V, t)$  comme l'exprime l'équation 2.6. L'injection de bloqueurs synaptiques comme la gabazine permet de conserver un unique type de synapses. Le courant synaptique mesuré est donc supposé issu d'un unique type de conductance synaptique  $g_e(t)$  (voir eq. 2.7). On peut alors calculer pour chaque enregistrement la valeur de la conductance reçue (eq. 2.8) ce qui permet d'en tirer la valeur moyenne  $\langle g_e(t) \rangle$  de la conductance reçue au cours des  $N_e$  enregistrements (voir eq. 2.9).

La topographie du réseau doit être telle que le blocage d'un type de synapses ne modifie pas les autres conductances reçues. Cette caractéristique se retrouve dans un réseau tel que le bulbe olfactif dont la topologie est unidirectionnelle en ce qui concerne l'excitation et latérale en ce qui concerne l'inhibition. En effet, le bulbe olfactif présente une connectivité synaptique excitatrice allant des neurones récepteurs olfactifs vers les cellules relais et une connectivité inhibitrice de type latérale entre cellules



relais avec les cellules périglomérulaires et granulaires. Le blocage des synapses inhibitrices (réalisé par les cellules granulaires ou périglomérulaires) ne modifie donc pas l'excitation émise par les récepteurs olfactifs. Nous considérons ici comme négligeable l'influence des probables synapses inhibitrices entre les cellules périglomérulaires et les axones formant l'extrémité du nerf olfactif. Si l'excitation n'est pas modifiée par l'ajout de bloqueur inhibiteur et que celle-ci est reproductible d'un enregistrement à l'autre, il est légitime de considérer que le neurone, en l'absence de bloqueur recevra une nouvelle fois une excitation équivalente à la conductance excitatrice moyenne reçue lors des injections de gabazine.

L'étape suivante consiste à mesurer le courant synaptique sans bloqueur d'aucune sorte. Ce courant est alors la somme d'un courant synaptique excitateur  $I_e(V, t)$  issu d'une conductance excitatrice  $g_e(t)$  et d'un courant synaptique inhibiteur  $I_i(V, t)$  issu d'une conductance inhibitrice  $g_i(t)$  (voir eq. 2.10). Après les considérations du paragraphe précédent, on peut considérer que le courant excitateur résulte de la réception de la conductance excitatrice moyenne  $\langle g_e(t) \rangle$  mesurée préalablement. Ceci permet d'évaluer la conductance inhibitrice pour chaque enregistrement (eq. 2.12). Les deux étapes de la méthode sont décrites par les équations suivantes :

$$C \frac{dV}{dt} = I_n(V) + I_{syn}(V, t) \quad (2.6)$$

$$\text{Etape 1, avec injection de gabazine } I_{syn}(V, t) = I_e(V, t) = -g_e(t)(V(t) - V_e) \quad (2.7)$$

$$\text{Soit } g_e(t) = \frac{1}{V(t) - V_e} (I_n(V) - C \frac{dV}{dt}) \quad (2.8)$$

$$\langle g_e(t) \rangle = \frac{\sum_{N_e} g_e(t)}{N_e} \quad (2.9)$$

$$\text{Etape 2, sans injection de gabazine } I_{syn}(V, t) = I_e(V, t) + I_i(V, t) \quad (2.10)$$

$$I_{syn}(V, t) = -g_e(t)(V(t) - V_e) - g_i(t)(V(t) - V_i) \quad (2.11)$$

$$\text{Si } g_e(t) \approx \langle g_e(t) \rangle \text{ alors } g_i(t) \approx \frac{1}{V(t) - V_i} (I_n(V) - \langle g_e(t) \rangle (V(t) - V_e) - C \frac{dV}{dt}) \quad (2.12)$$

La connaissance de  $g_e(t)$  lorsqu'il y a injection de gabazine, ou  $g_i(t)$  en condition normale, permet de détecter les événements synaptiques unitaires reçus par le neurone lors d'un enregistrement. Chacun de ces événements est supposé déclencher une fluctuation positive stéréotypée dans la conductivité mesurée. Le signal  $g_{e,i}(t)$  est alors considéré comme étant la somme de fluctuations unitaires. Si  $SE(t)$  modélise la fluctuation de conductance d'un événement alors :

$$g_{e,i}(t) = \sum_{k=1}^N SE(t - T_k) \quad (2.13)$$

Où  $g_{e,i}(t)$  représente la conductance excitatrice ( $g_e$ ) ou inhibitrice ( $g_i$ ),  $N$  l'ensemble des événements synaptiques unitaires reçus,  $T_k$  le temps d'arrivée du  $k^{eme}$  événement synaptique et  $t$  le temps. L'expression de  $SE(t - T_k)$  sous forme d'équation différentielle permet de contrôler si le signal  $g_{e,i}(t)$  se comporte bien comme une somme d'événements unitaires. Toute perturbation dans le décours "normal" du signal indiquant l'arrivée d'un nouvel événement synaptique. Cette étape est illustrée et présentée en détails dans la partie 2.4.3.

**Domaine d'application.** L'ensemble des modèles de neurones utilisables avec cette méthode est très étendu. Il est constitué de la totalité des modèles de neurones ponctuels (modèles qui ne prennent pas en compte la morphologie du neurone). Dans cette section, nous utiliserons un modèle de neurone intègre-et-tire non-linéaire adaptatif (adaptive exponential integrate-and-fire) afin de mimer le riche comportement

des cellules mitrales. De la même manière que la méthode par régression linéaire, cette méthode ne suppose pas de profil spécial dans le décours temporel des conductances synaptiques. La précision de la mesure de la conductance excitatrice dépend de l'exactitude du modèle de neurone utilisé. La conductance inhibitrice dépend, elle, non seulement de la précision du modèle mais également du caractère reproductible de la conductance excitatrice reçue. L'utilisation de modèle de neurones sophistiqué prenant en compte les courants de génération de PA permet d'utiliser cette méthode même quand le neurone est en forte activité de génération de PA. Elle ne demande pas non plus de multiples injections de courants différents. L'information concernant les temps d'arrivées précis des événements synaptiques est classiquement obtenu lors d'enregistrements dit en "voltage clamp". Ceux-ci empêchent par leur nature même de connaître le lien entre ces événements synaptiques et les temps d'émission des potentiels d'action car avec ce type d'enregistrements, le potentiel membranaire est maintenu à une valeur constante.

### Ajustement du modèle du neurone.

Afin de modéliser les courants internes représentés par  $I_n(V)$  dans l'équation 2.6, le choix s'est porté sur un modèle de type intègre-et-tire exponentiel adaptatif (ou *aEIF* pour, en anglais, *adaptive exponential integrate-and-fire*). Ce modèle est de type phénoménologique, c-à-d qu'il n'est pas uniquement basé sur des paramètres biologiques identifiables mais qu'il cherche à mimer leurs interactions afin d'obtenir un comportement proche de celui observé sur les enregistrements biologiques. La diversité des comportements de ce modèle est équivalente à celle observée pour un aQIF (*adaptive quadratic integrate-and-fire*). Il a, en plus, l'avantage de découpler le courant responsable de l'émission d'un potentiel d'action de celui responsable du retour au repos du neurone. Ce choix est un bon compromis entre des modèles de types Hodgkin-Huxley qui nécessitent la connaissance de nombreux paramètres biologiques et les modèles simples de type LIF (pour *leaky integrate-and-fire*) qui ne présentent pas assez de complexités pour mimer le comportement des cellules mitrales. Il est décrit par les équations 2.14-2.20 :

$$C \frac{dV}{dt} = I_L(V) + I_{PA}(V) + I_i(V, t) + I_e(V, t) - w(t) + I_{inj} \quad (2.14)$$

$$\text{si } V(t) > V_{peak} \text{ alors } w \leftarrow w + b \quad (2.15)$$

$$I_L(V) = -g_L(V(t) - E_L) \quad (2.16)$$

$$I_{PA}(V) = g_L \Delta \exp\left(\frac{V(t) - V_T}{\Delta}\right) \quad (2.17)$$

$$I_i(V, t) = -g_i(t)(V(t) - V_i) \quad (2.18)$$

$$I_e(V, t) = -g_e(t)(V(t) - V_e) \quad (2.19)$$

$$\tau_w \frac{dw}{dt} = a(V(t) - E_L) - w(t) \quad (2.20)$$

$C$  (en  $nF$ ) est la capacité membranaire.  $V(t)$  (en  $mV$ ) est le potentiel membranaire.  $I_L(t)$  (en  $nA$ ) est le courant de fuite avec  $g_L$  (en  $nS$ ) la conductance de fuite,  $E_L$  (en  $mV$ ) le potentiel de fuite.  $I_{PA}(t)$  (en  $nA$ ) est le courant de génération de potentiel d'action.  $\Delta$  (en  $mV$ ) définit la pente du PA,  $V_T$  (en  $mV$ ) définit le potentiel d'initiation d'un PA.  $I_i(t)$  (en  $nA$ ) est le courant synaptique inhibiteur avec  $g_i(t)$  (en  $nS$ ) la conductance synaptique inhibitrice,  $E_i$  (en  $mV$ ) le potentiel d'inversement de l'inhibition synaptique.  $I_e(t)$  (en  $nA$ ) est le courant excitateur avec  $g_e(t)$  (en  $nS$ ) la conductance synaptique excitatrice,  $E_e$  (en  $mV$ ) le potentiel d'inversion de l'excitation synaptique,  $w$  (en  $nA$ ) est le courant d'adaptation avec  $\tau_w$  (en  $ms$ ) sa constante de temps,  $a$  (en  $nS$ ) la conductance d'un second compartiment membranaire.  $I_{inj}(t)$  (en  $nA$ ) est le courant injecté.  $V_{peak}$  (en  $mV$ ) est le potentiel maximal atteint lors d'un PA. Cette valeur seuil est fixée à  $0mV$  pour toutes les cellules. Le dépassement de ce dernier engendre une augmentation du courant d'adaptation  $w$  par une valeur  $b$  (en  $nA$ ). Dans ce modèle, la règle conduisant le potentiel membranaire à un potentiel de retour suite à l'émission d'un PA (Si  $V(t) > V_{peak}$  alors  $V(t) \leftarrow V_{reset}$ ) n'est pas nécessaire puisque, dans les expressions du calcul des conductances données par les équations

2.8 et 2.12, seule la connaissance de  $V$  et de  $dV/dt$  est nécessaire. De plus, comme expliqué dans la partie 2.4, le calcul des conductances synaptiques dans l'entourage immédiat des potentiels d'action n'est pas réalisé. Il reprends  $2ms$  après la détection d'un PA, lorsque le potentiel membranaire de la cellule biologique est déjà revenu de la forte dépolarisation concomitante à la génération d'un PA.

L'étude détaillée des signaux intracellulaires permet d'estimer la valeur de ces paramètres pour chacune des cellules mitrales enregistrées. Dans cette étude, les enregistrements utilisés ont été réalisés pour d'autres problématiques que celle de l'estimation des conductances synaptiques. Ceci a poussé à estimer des paramètres d'une manière parfois un peu délicate. La réalisation de tests dédiés au calcul de ces paramètres préalablement aux enregistrements permettrait d'obtenir un meilleur ajustement du comportement du neurone [Brette et Gerstner, 2005].

**Estimation de  $g_L$ ,  $E_L$  et  $a$ .** Avant chaque stimulation le potentiel du neurone ainsi que le courant injecté sont mesurés. Pendant cette période, le potentiel membranaire est en état stable avec des fluctuations très faibles autour d'une valeur qui sera nommée  $V_{stable}$ . On peut donc estimer que  $dV/dt \approx 0$  et que  $\frac{dw}{dt} \approx 0$ . Le fait que la stimulation ne se soit pas encore produite et donc que le réseau ne se soit pas encore activé permet d'estimer que  $g_e(t) \approx g_i(t) \approx 0$ . Pendant cette période le neurone est au repos et son potentiel membranaire est éloigné du seuil de génération de PA, ainsi, nous pouvons prendre pour hypothèse que  $|I_L(t)| \gg |I_{PA}(t)|$ .

L'étude réalisée dans l'excellent livre d'Eugène Izhikevitch [Izhikevitch, 2007] montre que le modèle de neurones choisi permet de rendre compte des propriétés résonnantes de la membrane des cellules mitrales vues à la section 1.2.5. Ces oscillations sont modélisables avec l'utilisation d'un paramètre  $a$  positif dans le courant d'adaptation. Aucune méthode permettant de tirer le paramètre  $a$  des signaux intracellulaires n'ayant été trouvée, nous tirons cette valeur de la littérature. Nous prenons l'article [Brette et Gerstner, 2005] comme référence. Dans celui-ci, la conductance du courant résonnant est 7.5 fois inférieure à la conductance de fuite  $g_L$  et c'est donc, tout naturellement, ce ratio qui sera appliqué dans nos modèles.

Plusieurs courants injectés différents ont été utilisés pour deux cellules mitrales. Pour celles-ci, différents couples ( $V_{stable}$ ,  $I_{inj}$ ) sont disponibles sachant que, selon les hypothèses précédentes :

$$V_{stable} \approx \frac{I_{inj}}{g_L + a} + E_L \quad (2.21)$$

$$\text{soit } V_{stable} \approx \frac{I_{inj}}{1,13.g_L} + E_L \quad (2.22)$$

Une régression linéaire opérée sur ces couples de mesures nous donne alors une indication des valeurs de  $g_L$  et de  $E_L$  pour la cellule.  $E_L$  étant l'ordonnée à l'origine et la pente de la droite étant égale à  $1/g_L$  (voir fig. 2.10). Le résultat des 2 tranches où ce calcul est possible (plusieurs courant injectés différents) est visible sur la figure A.22 de la section annexe A.0.4.

L'estimation de ces paramètres pour les cellules qui n'ont été soumises qu'à l'injection d'une unique amplitude de courant est plus délicate. Pour ces neurones, la conductance membranaire est fixée comme étant égale à la valeur moyenne de celles trouvées sur les neurones dont l'expérimentation a permis de déterminer les paramètres  $g_L$  et  $E_L$ , ce qui donne une valeur de  $\langle g_L \rangle = 0.04\mu S$ . Ensuite, une droite de pente  $1/\langle g_L \rangle$  et passant par le centre du nuage de points obtenus avec les essais répétés d'une unique valeur de courant est construite. Son intersection avec l'axe des ordonnées nous donne une estimation de la valeur de  $E_L$  pour le neurone considéré. Les différentes valeurs des paramètres ainsi obtenues sont visibles sur les graphiques annexes de la section 2.3.2.0.0.

On peut voir sur les graphiques de la figure A.22 (section annexe A.0.4) que, pour un neurone donné, la distribution des potentiels pour un même courant est assez large. Les potentiels qui devraient théoriquement être localisés autour d'un point par courant sont répartis sur une ligne verticale. Ceci est

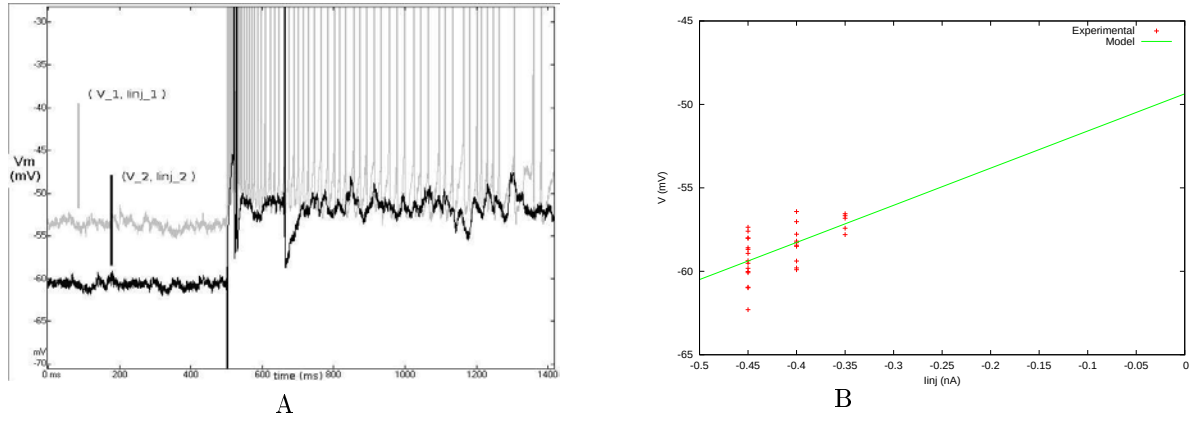


FIG. 2.10 – Présentation des données permettant l'extraction de  $g_L$  et  $E_L$  pour la cellule mitrale 8. **A** : Exemple de deux enregistrements réalisés avec deux courants injectés différents. Le calcul du potentiel moyen avant stimulation donne pour chacun des enregistrements un couple de valeur  $(V_m, I_{inj})$  qui permettra de trouver  $g_L$  et  $E_L$ . **B** : Chaque croix rouge présente un couple de valeur explicité sur le diagramme **A**. Le résultat de la régression linéaire est explicité par la ligne droite verte.

probablement dû à des biais expérimentaux ou au comportement bruité du neurone. Cette répartition peut engendrer une imprécision quant aux valeurs de  $g_L$  et  $E_L$ . De plus, la résistance d'une majorité des cellules étudiées est fixée arbitrairement. La conductance membranaire estimée est alors inexacte. Ceci se reflète dans l'estimation des conductances synaptiques comme un biais dépendant du potentiel. Dans les équations suivantes,  $\delta_{g_L}$  est l'erreur commise sur l'estimation de la conductance membranaire,  $\tilde{g}_{(e,i)}(t)$  est l'estimation biaisée de la conductance excitatrice ou inhibitrice,  $g_{(e,i)}(t)$  est la valeur exacte de ces conductances,  $V_{(e,i)}(t)$  est le potentiel d'inversion des conductances synaptiques.

$$\tilde{g}_{(e,i)}(t) = g_{(e,i)}(t) - \delta_{g_L} \frac{F(V)}{V - V_{(e,i)}} \quad (2.23)$$

$$\text{avec } F(V) = V - V_L + \Delta \cdot \exp\left(\frac{V(t) - V_T}{\Delta}\right) \quad (2.24)$$

La résistance membranaire moyenne observée sur les deux cellules mitrales permettant l'analyse est de  $25M\Omega$  ce qui correspond approximativement à la valeur moyenne de  $32.9M\Omega$  observée dans [Chen et Shepherd, 1997]. Cette valeur peut sembler faible comparée à ce que l'on peut voir dans d'autres travaux tels que [Heyward et al., 2001, Desmaisons et al., 1999] qui présentent une résistance moyenne de  $124M\Omega$ . Cette forte différence peut s'expliquer par des méthodes différentes de mesure [Staley et al., 1992]. Les enregistrements utilisés dans la présente analyse sont issus d'un empallement de la cellule par une électrode acérée, alors que l'étude présentée dans [Heyward et al., 2001] est réalisée à partir d'une électrode ne perforant pas la paroi membranaire. La valeur moyenne du potentiel de repos  $E_L$  est de  $-57mV$  contre une valeur moyenne de  $-62.7mV$  pour [Desmaisons et al., 1999] et  $-61.5mV$  pour [Heyward et al., 2001].

**Estimation de  $C$ .** Sur certaines tranches, avant la stimulation globale, un petit pulse de courant négatif  $\delta I_{inj}$  est ajouté pendant 50ms au courant injecté  $I_{inj}$  à  $t = t_p$ , où  $t_p$  est le temps d'apparition de ce petit crêteau de courant. Ce pulse engendre une hyperpolarisation du potentiel de membrane passant de  $V_{stable}$  à  $V_{hyper}$ . Étant encore une fois éloigné du potentiel de génération de PA et avant la stimulation, nous pouvons poser que  $g_e(t) \approx g_i(t) \approx 0$  et  $|I_L(t)| \gg |I_{PA}(t)|$ . Nous obtenons alors l'équation suivante :

$$C \frac{dV}{dt} \approx -g_L(V(t) - E_L) + I_{inj} + \delta I_{inj} \quad (2.25)$$

$$\text{Soit } \frac{dV}{dt} + \frac{g_L}{C}V(t) \approx \frac{g_L \cdot E_L + I_{inj} + \delta I_{inj}}{C} \quad (2.26)$$

Sachant que la primitive d'une équation différentielle de type  $y' + ay = b$  est  $y(t) = A \exp -at + b/a$ , où  $A$  est une constante. Nous obtenons que :

$$V(t) = A \cdot \exp\left(\frac{-t}{\tau_m}\right) + B \quad (2.27)$$

$$\text{Avec } B = E_L + \frac{1}{g_L}(I_{inj} + \delta I_{inj}) \quad (2.28)$$

$$\text{Avec } \tau_m = C/g_L \quad (2.29)$$

Il reste alors à ajuster une exponentielle décroissante sur la décroissance de  $V(t)$  issue du petit pulse de courant. La connaissance de  $\tau_m$  (la constante de temps membranaire) nous donne alors une estimation de  $C$  car  $\tau_m = C/g_L$ . Pour les tranches où cette analyse n'est pas possible (pas de petit pulse), la valeur moyenne de  $C$  obtenue sur les autres tranches est utilisée. La constante de temps moyenne obtenue est de  $11.3ms$  restant comparable à celle de  $19ms$  observée dans [Desmaisons et al., 1999]. Le figure 2.11.A montre une illustration de la procédure servant à déterminer la valeur de  $C$  et la figure 2.11.B montre un récapitulatif des valeurs obtenues sur les différents neurones.

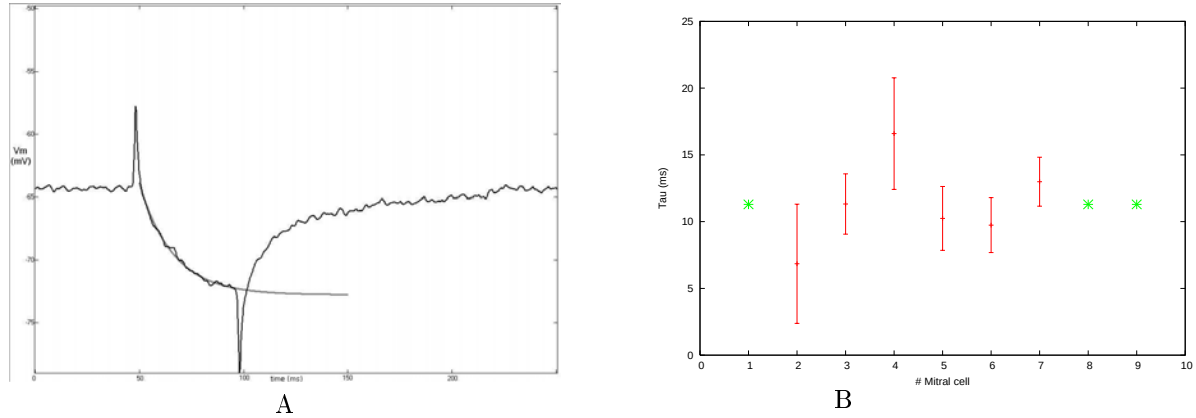


FIG. 2.11 – **A** : Illustration de la procédure permettant de déterminer la valeur de la capacité membranaire  $C$  réalisée sur une expérimentation de la tranche 7. En noir l'enregistrement intracellulaire, en gris l'ajustement exponentiel de la décroissance **B** : Figure présentant les valeurs de  $\tau_m$  trouvées pour les 9 tranches. Les résultats sont donnés par une barre d'erreur centrée sur la valeur moyenne et un écart-type égal à la demi-longueur de la barre. Les valeurs en vert correspondent aux enregistrements de neurone pour lesquels la procédure de calcul de  $C$  n'est pas possible. Elles sont issues du calcul de la moyenne de  $C$  lorsque la méthode expliquée en 2.3.2.0.0 est applicable.

Dans le cas des neurones dont la capacité membranaire n'a pu être déterminée par l'analyse des enregistrements intracellulaires ou bien dans le cas des neurones dont la résistance membranaire est inexacte, la valeur estimée de la capacité peut être erronée d'une valeur  $\delta C$ . L'erreur commise sur les conductances synaptiques dépend alors de la dérivée du potentiel membranaire au cours du temps. Ces conductances ont les expressions suivantes :

$$\tilde{g}_{(e,i)}(t) = g_{(e,i)}(t) - \frac{\delta_C}{V - V_{(e,i)}} \frac{dV}{dt} \quad (2.30)$$

**Estimation de  $b$  et  $\tau$**  L'ajout d'un courant d'adaptation est nécessaire afin de rendre compte de la dynamique neuronale après la génération d'un PA. En présence de gabazine ( $I_i \approx 0$ ), le courant de génération de PA ( $I_{PA}$ ) sera considéré comme négligeable si  $V - V_{reset} < V^* - V$ . En d'autres termes, l'hypothèse selon laquelle le neurone se comporte en partie comme un LIF (Leaky Integrate and Fire) si le potentiel du neurone est plus proche de son potentiel de retour que de son potentiel de génération de PA est prise. L'équation 2.14 ainsi simplifiée devient alors :

$$C \frac{dV}{dt} \approx I_L(V) + I_e(V, t) + I_{inj} - w(t) \quad (2.31)$$

$$\text{Soit : } w(t) - I_e(V, t) = -C \frac{dV}{dt} + I_L(V) + I_{inj} \quad (2.32)$$

Nous prenons plusieurs hypothèses simplificatrices : H1 : La conductance excitatrice est en moyenne constante après l'émission d'un PA :  $g_e(t) = G_e + \delta_{ge}(t)$  où  $\delta_{ge}(t)$  est un signal fluctuant de valeur moyenne nulle. H2 : Le courant d'adaptation devient négligeable par rapport au courant d'excitation à partir de 50ms après la génération d'un PA. C-à-d que si  $t_{sls} = t - T_{ls}$  où  $T_{ls}$  est le temps du dernier PA alors pour  $t_{sls} > 50$ , on a  $I_e(t_{sls}) = C \cdot \frac{dV}{dt} - I_L(t_{sls}) - I_{inj}$ . H3 : le courant d'adaptation issu de la composante sous-liminaire  $a(V - E_L)$  est négligeable. H1 et H2 donnent que  $G_e \approx \langle g_e(t_{sls}) \rangle$  où  $\langle g_e(t_{sls}) \rangle$  est la valeur moyenne de la conductance excitatrice calculée pour  $50 < t_{sls}$ . Il vient également que :

$$w(t_{sls}) = -C \frac{dV}{dt} - g_L \cdot (V(t_{sls}) - E_L) + I_{inj} - G_e(V(t_{sls}) - V_e) \quad (2.33)$$

Les variations observées sur  $w(t_{sls})$  d'un PA à l'autre reflètent les variations représentées par  $\delta_{ge}$  et les variations de  $w(t_{sls})$ . Une moyenne sur les différents PA donnera une valeur moyenne de  $w(t_{sls})$  atténuant ces perturbations. Un minimum de 10 PA est fixé comme nécessaire afin de permettre l'analyse. Si ce nombre n'est pas atteint, le paramètre  $b$  du courant d'adaptation sera considéré comme nul.

Le profil atteint est ensuite calqué avec une courbe d'équation  $w_{fit}(t_{sls}) = b \cdot \exp(-t/\tau)$ . On peut voir une illustration fig. 2.12. Les autres graphiques concernant d'autres tranches sont visibles sur les figures A.23, A.24, A.25 et A.26 de la section annexe A.0.4.

Les PA sélectionnés dans cette étude sont espacés par des périodes comprises entre 70 et 80 ms et la conductance  $G_e$  estimée sur une période de  $50 < t_{sls} < 60ms$  atténuant ainsi les perturbations issues du courant  $I_{PA}$ . Certains neurones, présentant un profil d'émission de PA par bursts, présentent des difficultés pour cette méthode car l'intervalle entre PA est soit trop faible et l'hypothèse H2 n'est plus valable, soit trop grand et c'est l'hypothèse H1 qui ne l'est plus. La méthode est quand même appliquée bien que l'on ait sûrement une mauvaise estimation de  $G_e$  et donc du courant d'adaptation.

Les courants obtenus avec injection de gabazine ont une amplitude maximale moyenne de  $0.38 \pm 0.08nA$  et une constante de temps de  $11.22 \pm 5ms$ . Sans injection de gabazine, ces valeurs sont de  $0.32 \pm 0.13nA$  et une constante de temps de  $14.22 \pm 4.8ms$ . Sans gabazine, l'amplitude maximale légèrement inférieure associée à une constante de temps plus élevée engendre au final un courant d'adaptation plus important à partir de 9ms après la génération d'un PA. Cette caractéristique est probablement due au phénomène d'inhibition récurrente se produisant entre cellules mitrales et cellules granulaires (voir section 1.2.8).

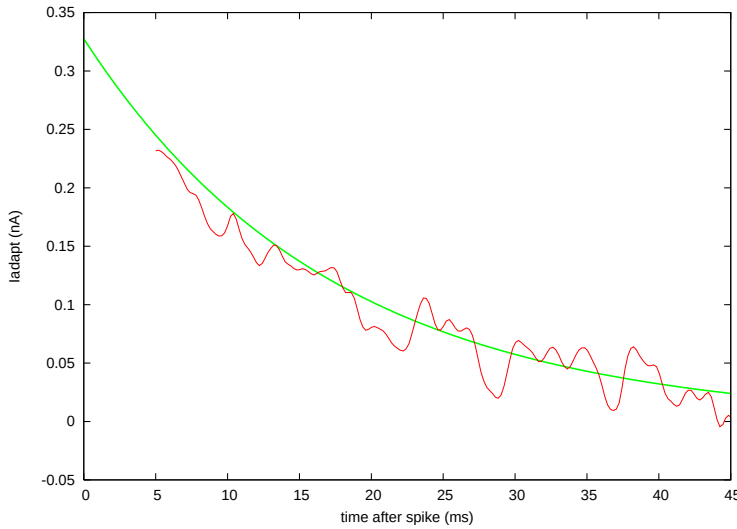


FIG. 2.12 – Récupération des paramètres du courant d'adaptation  $w$  pour la cellule mitrale de la tranche 7 avec injection de gabazine.

Chaque PA est susceptible de déclencher en retour des IPSP via des synapses dendro-dendritiques. Ceux-ci viennent alors s'ajouter au courant d'adaptation de type inhibiteur des cellules mitrales mesuré avec injection de gabazine. La modélisation de ce courant d'adaptation supprime donc en partie la détection de cette inhibition récurrente. Cette étude se focalise donc principalement sur les caractéristiques de l'inhibition latérale.

**Estimation de  $\Delta$ .** Afin de déterminer les caractéristiques du courant interne responsable de la génération de PA des cellules mitrales, nous considérons que, lors de l'injection de gabazine, la conductance excitatrice  $g_e(t)$  est relativement constante lors des  $20ms$  précédant la génération d'un PA. Le PA est donc supposé non pas issu d'un accroissement transitoire de la conductance excitatrice mais plutôt d'un niveau élevé, assez constant, qui dépolarise continuellement le potentiel membranaire et conduit in-fine celui-ci à franchir une valeur seuil, déclenchant ainsi les courants internes conduisant à la génération d'un PA. La faible variation dans la valeur des intervalles inter-PA d'une majorité des cellules étudiées lors de l'injection de gabazine semble étayer cette hypothèse.

Cette période de  $20ms$  est séparée en deux moitiés. Lors des 10 premières millisecondes, l'évolution du potentiel membranaire est considérée comme étant essentiellement issue de la conductance synaptique excitatrice. Nous calculerons pendant cette période la conductance excitatrice moyenne  $G_e$  reçue par le neurone par la formule 2.34. Cette conductance moyenne, supposée constante, est réinjectée lors des 10ms suivantes, ce qui permet de mesurer le courant responsable de la génération d'un PA  $I_{PA}(t)$  (voir eq. 2.35). Ce courant est ensuite estimé non pas en fonction de  $t$  mais en fonction de  $V$ . Pour cela, tous les couples  $(I_{PA_i}(t), V_i(t))$  apparus avant les PA sont rassemblés et la fonction théorique  $\tilde{I}_{PA}(V)$  est ajustée sur ces différents couples de valeurs (voir eq. 2.36).

$$G_e = \frac{1}{10} \int_{t=T_s-20}^{t=T_s-10} \frac{1}{V - V_e} \left( -C \frac{dV}{dt} + I_L(V) - w(t) + I_{inj} \right) dt \quad (2.34)$$

$$I_{PA}(t) = C \frac{dV}{dt} - I_L(V) + G_e(V - V_e) + w(t) - I_{inj} - w \quad (2.35)$$

$$\tilde{I}_{PA}(V) = g_L \Delta \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta}\right) \quad (2.36)$$

Les résultats donnent un  $\Delta$  moyen de  $1.99mV$ . Pour la tranche 8, l'absence de PA interdisant l'application de cette méthode, cette valeur moyenne de  $1.99mV$  sera retenue pour  $\Delta$ . Cette caractéristique

définit le profil non linéaire dans le comportement du neurone. C'est, en partie, ce qui fait la différence avec d'autres méthodes pouvant uniquement envisager un comportement de type LIF. L'importance de cette caractéristique s'accroît lorsque le neurone est en fort régime de génération de PA. Pendant ces périodes, ce courant non-linéaire couplé au courant d'adaptation fait que le comportement du neurone n'est plus envisageable en termes linéaires comme le fait le LIF.

**Estimation de  $V_T$ ,  $V_{reset}$ .** Le paramètre  $V_T$  intervient pour la génération des PA. Il détermine, avec  $\Delta$ , la dynamique du courant  $I_{PA}$  qui reflète la non-linéarité d'un neurone lors de la génération d'un PA. Nous cherchons à définir ce paramètre  $V_T$  en l'associant au potentiel  $V^*$  définissant le niveau de tension pour lequel le neurone voit son potentiel croître de plus en plus pour finalement générer un PA. En d'autres termes, nous cherchons la valeur  $V^*$  pour laquelle la pente de  $dV/dt$  s'annule en présence de gabazine. Posons pour cela :

$$\frac{dV(t)}{dt} = f(V(t)) = \frac{1}{C} \left[ -g_L \cdot (V(t) - E_L) + g_L \cdot \Delta \cdot \exp\left(\frac{V(t) - V_T}{\Delta}\right) - G_e(V(t) - V_e) + I_{inj} \right] \quad (2.37)$$

$$\frac{df}{dV(t)} = \frac{1}{C} \left[ -g_L + g_L \cdot \exp\left(\frac{V(t) - V_T}{\Delta}\right) - G_e \right] \quad (2.38)$$

$$\frac{df}{dV(t)} = 0 \Leftrightarrow -g_L - G_e + g_L \exp\left(\frac{V^* - V_T}{\Delta}\right) = 0 \quad (2.39)$$

$$\text{Alors : } V_T = V^* - \Delta \ln \frac{g_L + G_e}{g_L} \quad (2.40)$$

La valeur  $V^*$  est estimée par la mesure du potentiel 1ms avant chaque PA. Cette valeur est associée à la valeur de la conductance  $G_e$  estimée de la même manière que dans la partie 2.3.2.0.0 afin d'en déterminer la valeur moyenne de  $V_T$  pour tous les PA d'un même neurone. La valeur  $V_{reset}$  à laquelle retourne le potentiel membranaire après l'émission d'un PA est estimée par la valeur moyenne du potentiel membranaire 3ms après l'émission d'un PA (voir fig. 2.13.A). La figure 2.13.B présente un résumé des valeurs des paramètres  $V^*$ ,  $E_L$  et  $V_{reset}$  obtenues pour les 9 cellules.

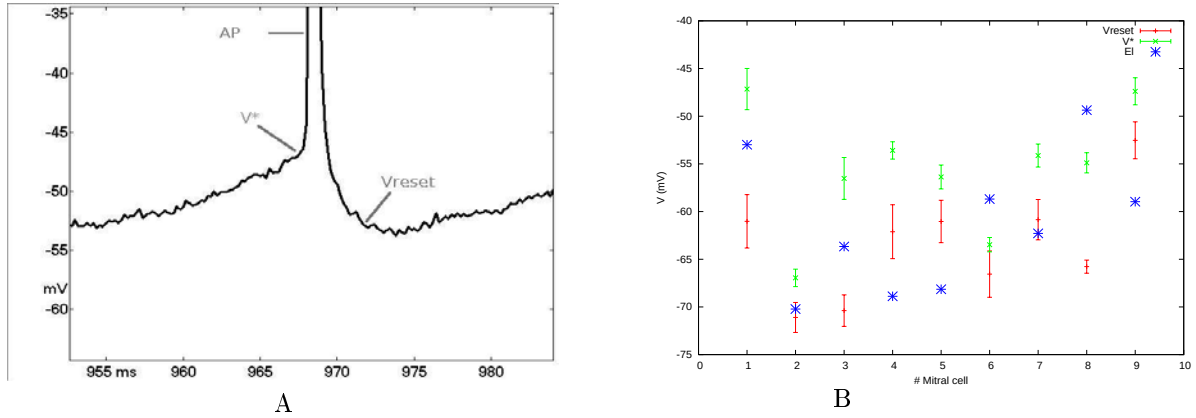


FIG. 2.13 – **A** : Présentation de la procédure permettant l'extraction de  $V_*$  1ms avant un PA et  $V_{reset}$  3ms après un PA. **B** : Présentation des résultats pour  $V_*$ ,  $V_{reset}$  et  $E_L$  pour les 9 différentes cellules. Les croix rouges sont les valeurs de  $E_L$  directement mesurées. Celles en vert sont celles issues de la méthode alternative (voir section 2.3.2.0.0).

Les résultats visibles sur la figure 2.13.B montrent 2 cellules mitrales pour lesquelles le potentiel  $E_L$  est supérieur au potentiel d'émission de PA  $V_T$  (les cellules 6 et 8). Théoriquement, cette caractéristique fait de ces mitrales des cellules à activité spontanée. En effet, sans aucune interaction d'aucune sorte, la



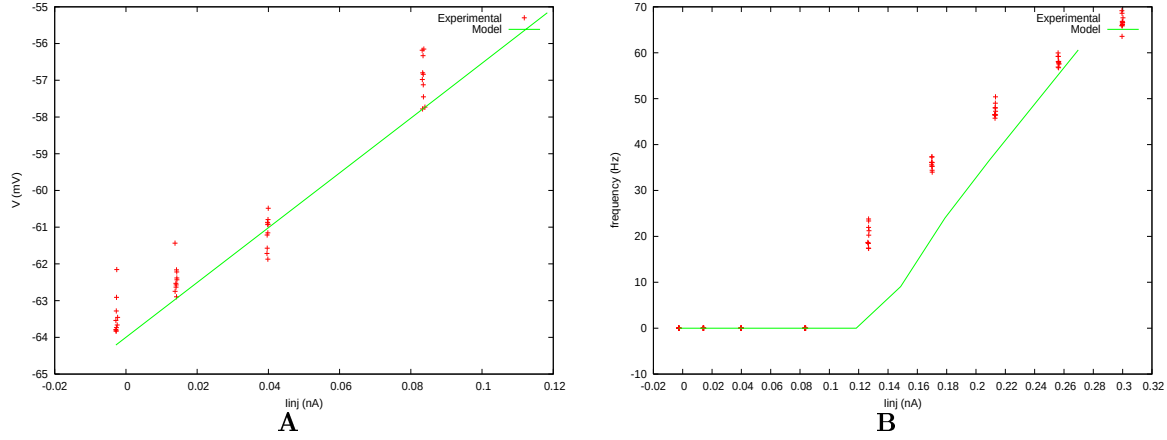


FIG. 2.14 – **A** : Présentation de la valeur du potentiel de membrane stable atteint en fonction de l'intensité du courant injecté. Les croix représentent les résultats des enregistrements du neurone biologique, le trait, celui du modèle ajusté. **B** : Présentation de la valeur de la fréquence de décharge moyenne produite en fonction de l'intensité du courant injecté. Les croix représentent les résultats des enregistrements du neurone biologique, le trait, celui du modèle ajusté.

cellule tend à atteindre son potentiel de repos  $E_L$  mais celui-ci étant supérieur au potentiel d'émission de PA, la cellule dépasse la valeur  $V_T$  et entre automatiquement en régime d'émission de PA.

**Conclusion sur le modèle.** Le résumé des paramètres estimés pour les différentes cellules est présenté dans le tableau A.1 de la section annexe A.0.4. Le type du neurone est estimé par le test  $a/g_L > \tau_m/\tau_w$ . Si ce test est positif, le neurone est de type II sinon, il est de type I. Tous les neurones de notre étude sont de type I. Un deuxième test nous donne la propension de ces neurones à effectuer des oscillations sous-limaires. Les deux conditions de ce test sont les suivantes :

$$\frac{a}{g_L} > \frac{\tau_m}{4\tau_w} \left(1 - \frac{\tau_w}{\tau_m}\right)^2 \quad (2.41)$$

$$\tau_m < \tau_w \quad (2.42)$$

Si l'une ou l'autres de ces deux conditions est remplie, le neurone peut émettre des oscillations sous-limaires. Seul le neurone 3 ne satisfaisant aucune de ces deux conditions est incapable de produire des oscillations sous-limaires. Bien que de type I, tous les modèles de neurones ajustés sur les données biologiques (sauf dans le cas d'un unique neurone sur 9) peuvent donc présenter des oscillations sous-limaires. Ces tests sont tirés de l'article [Touboul et Brette, 2008].

Afin de valider la méthode, la procédure d'ajustement des paramètres présentée dans cette section a été appliquée sur des enregistrements intracellulaires d'un neurone uniquement stimulé par des créneaux de courant de différentes intensités. Ceci donne des résultats convenables concernant la courbe  $V_{stable} = f(I_{inj})$  présentée sur la figure 2.14.A ainsi que pour la courbe  $f_{inst} = f(I_{inj})$  présentée sur la figure 2.14.B.

## 2.4 Des conductances synaptiques corrélées au PCL

Ayant ajusté un modèle de neurone sur chacune des cellules mitrales enregistrées, il devient possible via l'injection de bloqueurs synaptiques de déterminer le déroulement temporel de chacune des conductances synaptiques. Grâce à cette méthode sont estimées non seulement les conductances moyennes mais également les déroulements temporels des conductances survenant lors de chacun des enregistrements. Les enregistrements intracellulaires sous gabazine permettent l'extraction de la conductance excitatrice et ceux en condition contrôle permettent l'extraction de la conductance inhibitrice. Il devient ainsi possible de savoir si ces conductances fluctuent ou non en relation avec le PCL.

**Traitements préliminaires sur le signal intracellulaire.** Lors de l'enregistrement intracellulaire, il peut apparaître une dérive de tension dans le signal mesuré. Ceci biaise la valeur mesurée en lui ajoutant une quantité fixe. Pour détecter ce phénomène et l'atténuer, l'hypothèse selon laquelle le potentiel de génération de PA d'un neurone est constant au cours du temps est utilisée afin d'avoir une valeur de base commune pour différents enregistrements. Pour chaque PA, la valeur du potentiel 1ms avant la détection du PA est mesurée. La valeur  $V^*$  est ensuite calculée comme étant la valeur moyenne au cours d'un enregistrement. La différence entre cette valeur et la valeur moyenne obtenue  $\langle V^* \rangle$  sur tous les enregistrements donne alors une indication de la dérive de tension qui s'est produite. Le signal est donc transformé en lui soustrayant cette différence. Ce procédé donne l'assurance que tous les PA d'un même neurone seront générés approximativement au même potentiel.

Lors d'un enregistrement, le potentiel de membrane possède au moins deux régimes de fonctionnement. Celui sous-liminaire où le neurone intègre les courants synaptiques, et le régime de fonctionnement sur-liminaire, lors duquel le neurone émet des potentiels d'action. Ce dernier régime se caractérise, comparativement au premier, par des fluctuations plus amples et plus brusques du potentiel lors de la génération des PA. Ceci a plusieurs conséquences. La première est que, lors de l'étude des spectres de puissances, les fluctuations du régime sous-liminaire sont "cachées" par celles produites durant le régime sur-liminaire qui sont beaucoup plus puissantes. La seconde est que lors d'un filtrage de fréquences hautes, les potentiels d'action sont "écrasés" et peuvent altérer le signal en débordant autour du PA. Pour ces deux raisons, bien-sûr après avoir enregistré les moments de PA, ceux-ci sont supprimés. Pour cela, les valeurs du potentiel entre 1ms avant la détection d'un PA et 2ms après sont modifiées et remplacées par une interpolation linéaire entre les deux valeurs bornes. Ainsi, la brusque montée-descente dont l'amplitude est approximativement de 60ms est remplacée par une interpolation linéaire de moindre amplitude.

Dans les méthodes d'estimations des conductances synaptiques expliquées dans les sections 2.3.2 et 2.4.0.0.0, la dérivée par rapport au temps du potentiel membranaire  $dV/dt$  apparaît dans les équations. Cela génère une forte sensibilité de la méthode envers les hautes fréquences qui peuvent largement être considérées comme du bruit. Pour limiter ce phénomène, le signal intracellulaire est filtré en passe-bas pour les fréquences inférieures à 300Hz.

Le spectre de puissance du signal intracellulaire peut présenter, comme celui du PCL, des pics pointus suggérant la présence de bruit issu du protocole expérimental (voir une illustration fig. 2.15). Pour diminuer l'influence de ce biais expérimental sur les résultats ultérieurs, un filtrage coupe-bande est effectué de la même manière que dans la section 2.2.1.0.0, mais les fréquences concernées sont cette fois 50Hz et 150Hz (à l'exception de la tranche 8 pour laquelle les fréquences sont de 50, 150, 190 250 et 280Hz). Ceci permet alors d'obtenir un signal plus homogène. Pour voir les spectres de toutes les tranches avant et après corrections, voir les figures A.20 et A.21 de la section annexe A.0.3.

**Estimation des conductances synaptiques excitatrices et inhibitrices.** Grâce à la modélisation de la dynamique électronique des neurones, l'injection de gabazine permet de déterminer sous certaines hypothèses la conductance synaptique excitatrice reçue. Ces hypothèses sont les suivantes : le neurone

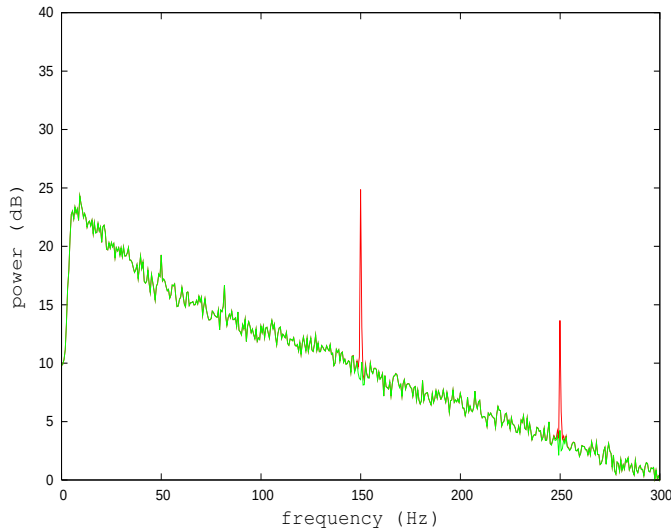


FIG. 2.15 – Illustration du filtrage de bruit sur le potentiel membranaire de la cellule 2. En rouge, le spectre de puissance du potentiel membranaire filtré en passe-haut ( $>10\text{Hz}$ ) exprimé en décibels, avant la procédure de filtrage. En vert, le même spectre après l'atténuation à 150Hz et 250Hz.

réagit comme le prévoit le modèle et seule une conductance excitatrice interagit avec les propriétés électroniques du neurone. L'application de gabazine permet d'annuler la conductance synaptique inhibitrice. Ainsi le courant inhibiteur est annulé et l'équation dynamique du neurone eq.2.14 est simplifiée (voir eq.2.43). Il reste ensuite à mesurer sur les enregistrements intracellulaires la valeur de  $V(t)$  et celle de  $dV/dt$  à chaque temps  $t$  afin d'extraire la valeur de la conductance  $g_e(t)$  (voir eq. 2.44).

$$C \frac{dV}{dt} = I_L(V) + I_{PA}(V) + I_e(V, t) + I_{inj} - w \quad (2.43)$$

$$\text{Soit } g_e(t) = \frac{1}{V - V_e} \left[ -C \frac{dV}{dt} + I_L(V) + I_{PA}(V) + I_{inj} - w \right] \quad (2.44)$$

Nous considérerons dans la suite que, sans gabazine, lors du calcul de la conductance inhibitrice, un même neurone reçoit à chaque expérimentation la même conductance excitatrice  $\langle g_e \rangle(t)$ . Pour limiter l'influence des petites perturbations dans la valeur moyenne calculée, la valeur de  $\langle g_e \rangle_{<5\text{Hz}}(t)$  est filtrée en passe-bas ( $<5\text{Hz}$ ). Pour toutes les tranches, ce signal filtré reste à plus de 75% (resp. 95%) du temps dans l'intervalle de confiance à 68% (resp. 95%) de la valeur moyenne.

Pour calculer la conductance inhibitrice, les hypothèses suivantes sont supposées : le neurone se comporte comme le modèle numérique le prédit ; pour chaque enregistrement sans gabazine, le neurone reçoit une excitation synaptique proche de la conductance moyenne filtrée  $\langle g_e \rangle_{>5\text{Hz}}(t)$ , le neurone ne reçoit que deux conductances synaptiques (l'une étant la conductance excitatrice injectée l'autre étant la conductance inhibitrice que l'on cherche à calculer).

$$C \frac{dV}{dt} = I_L(t) + I_{PA}(t) + I_e(t) + I_i(t) + I_{inj}(t) - w \quad (2.45)$$

$$\text{Soit } g_i(t) = \frac{1}{V - V_i} \left[ -C \frac{dV}{dt} - \langle g_e \rangle(t)(V - V_e) + I_L(t) + I_{PA}(t) + I_{inj} - w \right] \quad (2.46)$$

### 2.4.1 Le dérours temporel des conductances synaptiques moyennes

La conductance excitatrice moyenne sur les 9 cellules analysées (voir fig. 2.16, trace rouge) passe brusquement d'une valeur nulle à une valeur de  $12\text{nS}$  au moment de la stimulation ( $t=500\text{ms}$ ). Elle

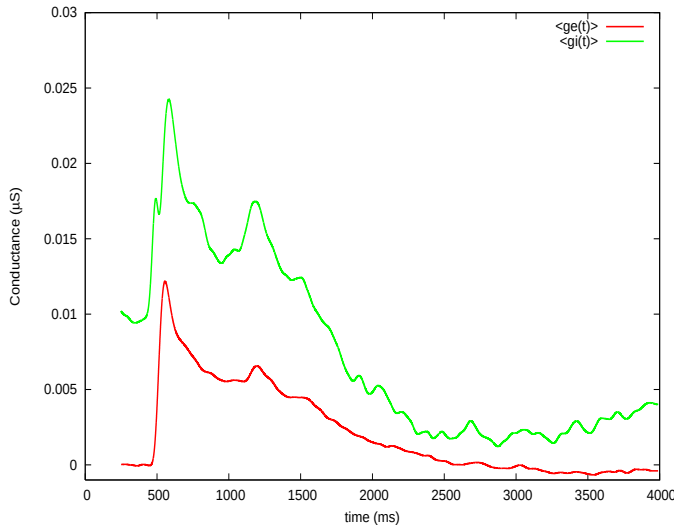


FIG. 2.16 – Valeur moyenne des conductances synaptiques calculées pour les 9 cellules mitrales. La conductance excitatrice est affichée en rouge et la conductance inhibitrice en vert.

décroît ensuite pendant 300 millisecondes pour atteindre une valeur moitié moindre. Elle diminue ensuite plus doucement avec des fluctuations pour atteindre une valeur quasi-nulle 2500ms après la stimulation. Cette valeur moyenne cache une certaine disparité dans les profils de conductances synaptiques selon la cellule considérée. Ces différentes traces sont visibles sur les figures A.29 et A.30 de la section annexe A.0.5. Pour chacune des tranches, sur plus de 95% du temps, les différentes conductances mesurées sur les différents essais sont potentiellement issues d'une distribution normale (test de Kolmogorov-Smirnov  $p > 0.05$ ). La longue excitation synaptique (plusieurs secondes) comparativement à la faible durée du choc électrique de stimulation confirme l'auto-excitation du réseau dont le plus probable est la décharge de glutamate au sein des glomérules par les cellules mitrales.

La conductance inhibitrice moyenne avant stimulation est non nulle ( $\approx 10nS$ ). Cette conductance augmente jusqu'à  $25nS$  peu de temps après la stimulation (à  $t = 500ms$ ). Elle décroît ensuite peu à peu avec quelques fluctuations jusqu'à atteindre une valeur quasi-nulle (voir fig. 2.16, trace verte). La différence de valeur entre la conductance excitatrice ( $0 < g_e(t) < 12nS$ ) et la conductance inhibitrice ( $0 < g_i(t) < 25nS$ ) s'explique en partie par la différence entre les potentiels d'inversion synaptique  $V_e$  et  $V_i$ . Le courant synaptique excitateur ayant pour formule (voir eq. 2.14)  $I_e = -g_e(V(t) - V_e)$  et le courant synaptique inhibiteur  $I_i = -g_i(V(t) - V_i)$ , les différences  $(V(t) - V_e)$  et  $(V(t) - V_i)$  sont des facteurs d'échelle du courant généré.  $V_e$  étant fixé à  $0mV$ ,  $V_i$  à  $-75mV$  et le potentiel du neurone évoluant en majeure partie vers  $-55mV$ ,  $(V(t) - V_e)$  est approximativement 3 fois supérieur en valeur algébrique que  $(V(t) - V_i)$ . Ainsi, pour des mêmes valeurs de conductances  $g_e$  et  $g_i$ , le courant synaptique excitateur sera plus important que le courant inhibiteur. Bien que la conductance synaptique inhibitrice soit plus forte que celle excitatrice, la somme des courants synaptiques reste en majeure partie à composante excitatrice. La conductance inhibitrice et la conductance excitatrice ont une dynamique générale proche. Le calcul le test de corrélation entre ces deux signaux est significatif avec une probabilité  $p < 0.001$ . C'est à dire qu'il y a moins d'une chance sur mille que ces deux signaux ne soient pas corrélés. Avec les connaissances que nous avons des connections synaptiques du réseau, on peut interpréter cette corrélation par le fait que plus les cellules mitrales sont activées (forte excitation) plus elle activent les cellules granulaires qui les inhibent en retour (forte inhibition). Cette caractéristique sera de nouveau étudiée dans la section 3.2.1 qui montrera l'incompatibilité d'un tel phénomène avec un codage de l'information olfactive par les fréquences de décharges des cellules mitrales.

La conductance inhibitrice non nulle avant stimulation peut s'expliquer par une activité spontanée du réseau grâce, notamment, à la relation mitrales-granules. En effet, sur les 9 cellules mitrales étudiées, 2 (la 6 et la 8) ont une activité spontanée car le potentiel  $E_L$  est supérieur au potentiel  $V_T$ . L'activité de ce type de cellule excite certaines cellules granulaires qui peuvent à leur tour inhiber d'autres cellules mitrales même en dehors d'une stimulation par les afférences sensorielles, c-à-d quand  $< g_e(t) >$  a une

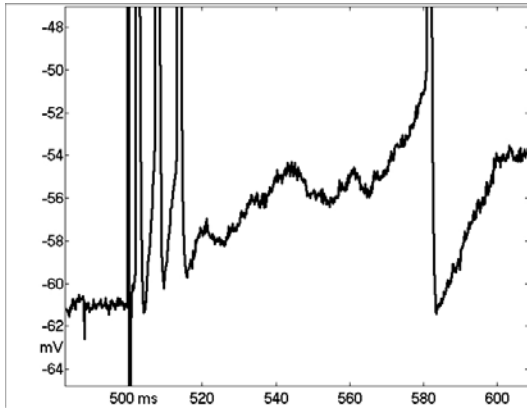


FIG. 2.17 – Enregistrement intracellulaire de la cellule mitrale de la tranche 7 sans injection de gabazine. Noter les trois premiers PA qui semblent se succéder sans qu'aucune inhibition ne soit reçue.

valeur nulle.

L'augmentation de la conductance au moment de la stimulation est sans doute issue de l'accroissement de l'activité des cellules granulaires suite à l'activité des cellules mitrales stimulées. Cette réaction est donc indirecte puisqu'elle nécessite un relai constitué par les cellules granulaires. En regardant précisément certains enregistrements intracellulaires (voir fig. 2.17), on peut voir un délai d'approximativement 15ms entre la réception de la conductance excitatrice et celle inhibitrice confirmant que la conductance inhibitrice nécessite plus de relais synaptiques.

Le fait que la conductance inhibitrice retombe à un niveau inférieur à son activité spontanée d'avant la stimulation n'est pas facile à interpréter. On peut imaginer que les cellules mitrales qui avaient une activité spontanée, ayant toutes énormément déchargé après la stimulation, n'ont plus les ressources nécessaires ou bien ont reçu tellement de courant inhibiteur qu'elles n'émettent plus du tout de PA et donc n'activent plus les cellules granulaires. Cet état serait temporaire et coïnciderait avec la lente remontée de la conductance en fin d'expérimentation (surtout visible sur les traces des cellules 3, 5 et 9 dans les figures A.31 et A.32 de la section annexe A.0.5).

## 2.4.2 La corrélation entre les conductances synaptiques et le signal du PCL

**Méthode** Le calcul de la fonction d'intercorrélation entre les conductances synaptiques et le PCL se fait de la manière suivante. Les conductances considérées sont soit excitatrices ( $g_e(t)$ ) soit inhibitrices ( $g_i(t)$ ) selon qu'il y a une injection de gabazine ou non. Pour chaque enregistrement, les deux signaux (la conductance synaptique et le PCL) sont tout d'abord filtrés sur la plage de fréquence  $\gamma$  entre 20 et 100Hz. Ensuite le signal de la conductance entre 200 et 1500ms (soit une durée de 1300ms) après le stimulus est conservé. Une fenêtre de la même durée mais décalée de  $\tau_{cc}$  par rapport à la conductance est conservée dans le signal de PCL. Cela aboutit alors à  $N$  couples de valeurs ( $g_{(e,i)}(t)$ ,  $PCL(t + \tau_{cc})$ ). Sur ces  $N$  couples sont enlevés ceux pour lesquels le temps  $t$  correspond à un moment à l'intérieur d'une fenêtre de  $[-1ms : +3ms]$  autour d'un PA amenant alors un total de  $\tilde{N}$  couples de valeur. Le taux de corrélation entre les deux signaux est donné par le calcul du coefficient de Bravais-Pearson pour chaque différent  $\tau_{cc}$  :

$$r(\tau_{cc}) = COV(g_{(e,i)}(t), PCL(t + \tau_{cc})) / (\sigma_{g_{(e,i)}} \cdot \sigma_{PCL}) \quad (2.47)$$

$COV$  est la covariance des deux signaux avec un décalage temporel de  $\tau_{cc}$ .  $\sigma$  représente l'écart-type des signaux. Le degré de significativité des résultats est ensuite analysé par différents tests statistiques.

Le premier test se propose d'étudier la probabilité que les coefficients de corrélation de Pearson obtenus entre les conductances et le PCL soient issus de deux signaux aléatoires. Les résultats sont comparés avec

ceux que l'on obtiendrait avec deux échantillons aléatoires indépendants. La théorie nous dit que de tels signaux ont une variable  $t = r * \sqrt{df} / \sqrt{1 - r^2}$  (avec  $r$  le coefficient de corrélation et  $df$  le degré de liberté) distribuée selon une loi de probabilité de Student avec  $N - 2$  degrés de liberté [Artusi et al., 2002]. Dans notre cas, le degré de liberté étant de plusieurs milliers, cette fonction de distribution de  $t$  se rapproche énormément de celle d'une loi normale centrée réduite [Miller, 2008]. Ainsi, pour deux signaux aléatoires, la probabilité que la statistique  $t$  soit inférieure à une valeur  $T$  est exprimée par la formule :

$$p(r < R) = p(t < T) \approx \frac{1}{2} + erf_{0,1}(T) \quad (2.48)$$

$$\text{avec } t = r * \sqrt{\frac{df}{1 - r^2}} \quad (2.49)$$

Où  $df$  est le degré de liberté égal à  $\tilde{N} - 2$ ,  $r$  est le coefficient de Pearson et  $erf$  est la fonction d'erreur de gauss de moyenne nulle et de variance 1, soit :

$$erf_{0,1}(T) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^T \exp \frac{-y^2}{2} dy \quad (2.50)$$

Pour chaque neurone, nous disposons de  $M$  enregistrements. Pour chaque enregistrement, nous avons un signal de conductance synaptique et un signal de PCL. Une fonction d'intercorrélation est donc calculée pour chacun de ces couples d'enregistrements. Lors du calcul de la fonction d'intercorrélation moyenne au cours des  $M$  enregistrements d'un neurone, le coefficient de corrélation moyen  $\langle r \rangle$  a une valeur statistique associée  $\langle t \rangle$  dont la distribution est la suivante :

$$p(\langle r \rangle < R) = p(\langle t \rangle < T) \approx \frac{1}{2} + erf_{0,1/M}(T) \quad (2.51)$$

$$\text{avec } \langle t \rangle = \frac{1}{M} \sum_i^M t_i \quad (2.52)$$

Où  $erf_{0,1/M}$  est la fonction d'erreur de Gauss de moyenne nulle et de variance  $1/M$ . Puisque cette distribution est symétrique et centrée en zéro, la probabilité pour que la valeur absolue du coefficient de corrélation moyen (calculé entre plusieurs couples de signaux aléatoires) atteigne la valeur  $R$  est donc de  $2 * (1 - p(\langle t \rangle < T))$ . Le calcul de  $r$  étant effectué  $N_{\tau_{cc}}$  fois suite aux différents décalages, un coefficient correcteur de Bonferroni est utilisé afin d'obtenir une valeur critique pour les probabilités (voir [Sankoh et al., 1998]). La probabilité seuil est alors fixée à  $0.05/N_{\tau_{cc}}$ .

Il faut noter que l'utilisation du coefficient de Bravais-Pearson sur des données temporelles tend à accroître artificiellement le taux de résultats significatifs [Granger et Newbold, 1974]. D'un autre côté, l'utilisation du coefficient de Bonferroni engendre un test très conservatif (voir [Sankoh et al., 1998]). Le test de signification est donc à considérer d'une manière critique. Par contre, le fait que l'on retrouve les pics de corrélations à des décalages et à des valeurs semblables est une indication pertinente suggérant un lien entre les deux signaux.

**Résultats.** Une illustration des fonctions d'intercorrélation de  $g_e$  et  $g_i$  par rapport au PCL obtenues pour la cellule 5 est présentée sur la figure 2.18.A. L'analyse du coefficient de corrélation de Pearson entre le PCL et la conductance excitatrice, tous deux filtrés entre 20 et 100Hz, montre que ces deux

signaux sont corrélés significativement. Le pic de corrélation apparaît pour les 9 cellules étudiées dans une même fenêtre d'approximativement 20ms alors que l'étude est réalisée sur 100ms (voir fig. 2.18.B). Les décalages correspondant à ces pics de corrélation seraient uniformément répartis si  $g_e(t)$  et  $PCL(t)$  étaient complètement indépendants. La probabilité (donnée par le test de Kolmogorov-Smirnov) d'obtenir une distribution semblable de décalages est de  $p = 0.025$  dans le cas de deux signaux aléatoires indépendants. Ce résultat suggère un lien entre les deux signaux. On peut imaginer que le lien n'est pas exactement linéaire ce qui conduirait le coefficient de Pearson à sous-évaluer la relation entre  $g_e(t)$  et  $PCL(t)$ .

La corrélation maximale entre la conductance synaptique excitatrice et le PCL apparaît en moyenne avec un écart temporel de 5ms et une valeur de  $-0.06$  (voir fig. 2.18.B). En d'autres termes, si la conductance excitatrice diminue, il y a des chances pour que le signal du PCL augmente 5ms plus tard. Cette relation entre les oscillations du PCL et celles de la conductance excitatrice peut être issue de deux mécanismes : soit l'excitation est effectivement corrélée au signal du PCL (dans ce cas, le PCL peut refléter l'excitation synaptique). Soit l'hypothèse selon laquelle la conductance inhibitrice est entièrement bloquée par l'injection de gabazine est fautive (dans ce cas, la conductance excitatrice mesurée est en fait le reflet de la sommation d'une conductance excitatrice et d'un reliquat de conductance inhibitrice). Une augmentation de la conductance inhibitrice se reflète alors comme une diminution de la conductance excitatrice mesurée. Cette interprétation a déjà été faite concernant le phasage des PA en présence de gabazine. Les fonctions d'intercorrélations moyennes entre la conductance excitatrice et le PCL pour chaque cellule sont visibles sur les figures A.33 et A.34 de la section annexe A.0.6.

Les coefficients de corrélation entre  $g_i(t)$  et  $PCL(t)$  sont significatifs, correspondent à un décalage d'en moyenne 9ms et ont une valeur moyenne de 0.09. De la même manière que pour la corrélation excitatrice, une certaine structure semble apparaître. Le pic de corrélation semble apparaître à quelques millisecondes d'intervalle avec le PCL et la corrélation est toujours positive, sauf dans deux cas (voir fig. 2.18.B). La probabilité d'obtenir une telle configuration de temps concernant les maximums est de  $p = 0.04$  dans le cas de deux variables aléatoires indépendantes. Les fonctions d'intercorrélations moyennes entre la conductance excitatrice et le PCL pour chaque cellule sont visibles sur les figures A.35 et A.36 de la section annexe A.0.6.

Si la conductance inhibitrice mesurée augmente il y a des chances pour que le signal du PCL augmente également. Le signal du PCL serait alors lié à l'activité des synapses dendrodendritiques entre les cellules mitrales et les cellules granulaires [Rall et Shepherd, 1968]. La corrélation positive entre la conductance inhibitrice et le PCL corrobore l'explication de la corrélation de  $g_e(t)$  : lors de l'injection de gabazine, notre méthode traduit la hausse d'un hypothétique reliquat de conductance synaptique inhibitrice comme une baisse de la conductance excitatrice et c'est pourquoi, si la conductance synaptique inhibitrice est positivement corrélée avec le PCL, la conductance excitatrice mesurée est, elle, négativement corrélée.

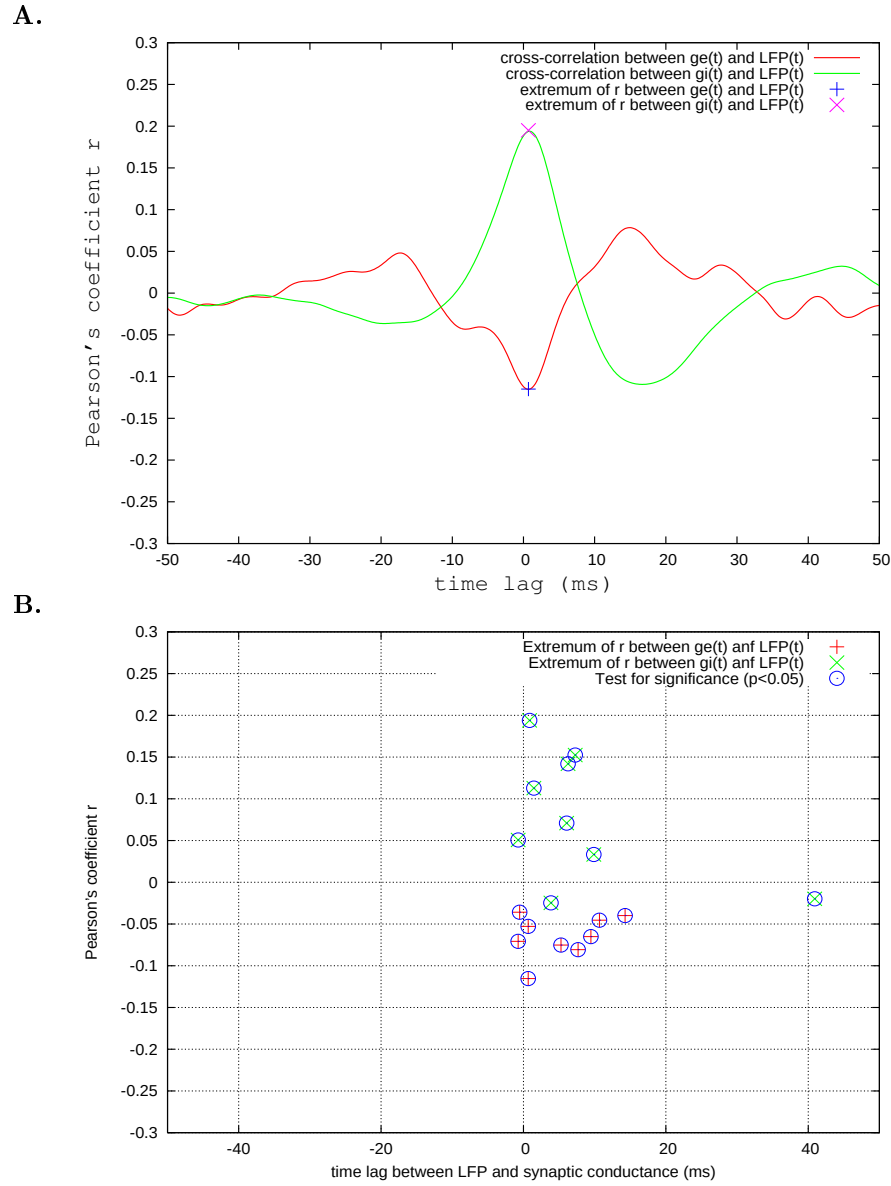


FIG. 2.18 – **A** : Fonction d'intercorrélation entre la conductance excitatrice  $g_e$  et le  $PCL$  (en rouge) et la conductance inhibitrice  $g_i$  et le  $PCL$  (en vert) pour la cellule 5. **B** : Extremums obtenus lors du calcul du coefficient d'intercorrélation pour chacune des 9 cellules mitrales.



### 2.4.3 Une inhibition synaptique dont les caractéristiques favorisent le phasage des cellules mitrales

Si les conductances fluctuent d'une manière semblable au PCL, il est cohérent de penser que l'arrivée des événements synaptiques se fait elle aussi d'une manière séquencée sur le rythme global et, si cette inhibition joue un rôle dans le phasage des cellules mitrales, les caractéristiques du bombardement synaptique peuvent être la clé pour comprendre cette dynamique oscillante. Nous cherchons dans cette partie à définir ces instants de réception d'événements synaptiques. Nous prenons pour cela une hypothèse quant à l'allure d'un événement unitaire et considérons que la conductance extraite est la sommation de multiples événements reçus au cours du temps. Ceci nous permet d'étudier un mécanisme synaptique pouvant provoquer l'activité phasée des cellules relais.

#### La détection des événements synaptiques.

Connaissant le déroulement temporel des conductances synaptiques  $g(t)$ , il est possible de déterminer les moments où surviennent les événements synaptiques unitaires. Pour cela, l'hypothèse selon laquelle les événements synaptiques correspondent à des fluctuations de conductances modélisables par une fonction en double exponentielle est appliquée. Ainsi, le signal  $g(t)$  extrait ( $g_e(t)$  pour l'excitation et  $g_i(t)$  pour l'inhibition) représente la sommation d'événements unitaires que nous supposons de même amplitude. On peut alors écrire que :

$$g(t) = \sum_i SE(t - T_i) \quad (2.53)$$

$$\text{avec } SE(t - T_i) = H(t - T_i) \cdot \left( \exp \frac{T_i - t}{\tau_d} - \exp \frac{T_i - t}{\tau_r} \right) \quad (2.54)$$

Ici,  $t$  représente le temps exprimé en  $ms$ ,  $g(t)$  représente la conductance synaptique exprimée en  $\mu S$ ,  $i$  représente le  $i^{eme}$  événement synaptique,  $T_i$  le moment de réception du  $i^{eme}$  événement synaptique exprimé en  $ms$ ,  $SE(T_i)$  est la fonction mimant la fluctuation de la conductance, exprimée en  $\mu S$ , suite à un événement synaptique,  $H(t - T_i)$  est la fonction de Heaviside prenant la valeur 1 si  $T_i \leq t$ , 0 sinon.  $\tau_r$  et  $\tau_d$  sont des constantes de temps définissant les vitesses de fluctuation au moment de l'apparition et de l'atténuation de l'événement synaptique (voir illustration fig. 2.19.A). L'écriture de cette somme de doubles exponentielles en terme d'équation différentielle nous donne l'expression suivante :

$$g(t) + (\tau_r + \tau_d).g'(t) + \tau_r\tau_d.g''(t) = 0 \quad (2.55)$$

Toute perturbation quant au déroulement normal de cette équation est le signe qu'un nouvel événement synaptique est apparu. La déconvolution du signal  $g(t)$  par l'équation 2.55 donne alors un signal fluctuant dont les pics hauts sont considérés comme des arrivées d'événements synaptiques unitaires ou synchrones (voir fig 2.19.B). Le signal dans une fenêtre de  $[-1ms, 3ms]$  autour d'un PA est ignoré.

Pour la détection des événements synchrones, l'amplitude de chaque nouvel événement est évaluée afin que la reconstruction du signal de la conductance s'approche au maximum du signal mesuré. La détection d'un événement synaptique est suivie d'un pic de conductance quelques millisecondes après. L'instant d'apparition  $T_i$  ainsi que le maximum de conductance  $g_{i_{max}}$  à atteindre sont donc connus. Une minimisation par descente de gradient de la fonction  $F(A_i)$  (voir eq. 2.56) définissant la différence entre la valeur  $g_{i_{max}}$  et la valeur  $g_{i_{max}}(A_i)$  (valeur maximale de la conductance atteinte par l'ajout d'un  $i^{eme}$

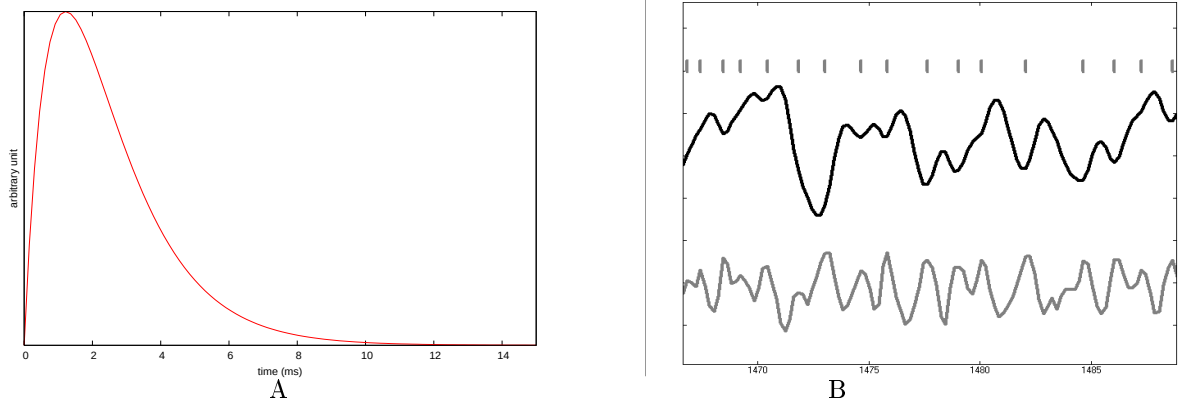


FIG. 2.19 – **A** : Forme utilisée pour la fluctuation de conductance suite à la réception d'un événement synaptique ( $\tau_r = 1ms$ ,  $\tau_d = 1.5ms$ ). **B** : Illustration de la procédure de détection des événements synaptiques par la superposition de 3 signaux. L'axe des ordonnées est en unité arbitraire, l'axe des abscisses représente le temps et est donné en ms. Le trait noir représente la conductance synaptique, le trait gris le résultat de la déconvolution par la formule 2.55. Les tirets gris représentent les pics de déconvolution signifiant la détection d'un événement synaptique unitaire ou de plusieurs événements synchrones.

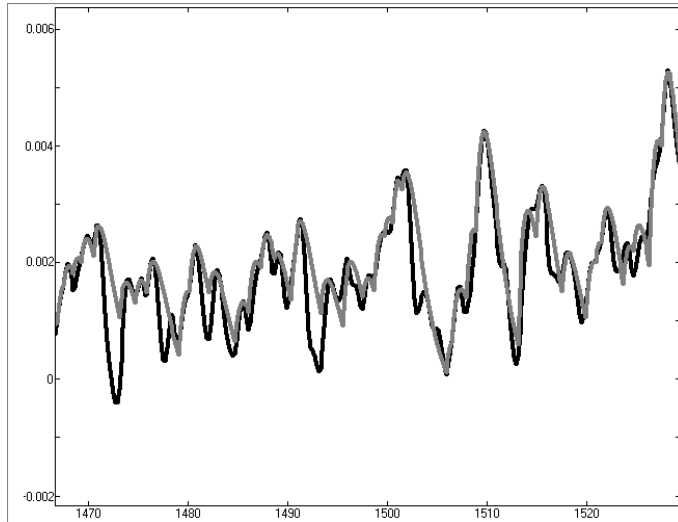


FIG. 2.20 – Illustration de la reconstruction du signal de la conductance excitatrice. La courbe noire est le signal d'origine, celle en gris est celle reconstruite. L'axe des ordonnées est la valeur de la conductance (en  $\mu S$ ) et l'axe des abscisse est le temps (en ms).

événement synaptique d'amplitude  $A_i$  au temps  $T_i$ , eq. 2.57) donne une valeur de  $A_i$  pour laquelle le signal reconstruit présente un pic s'approchant de celui mesuré sur le signal d'origine (voir fig. 2.20).

$$F(A_i) = g_{i_{MAX}} - g_{i_{MAX}}(A_i) \quad (2.56)$$

$$\text{avec } g_{i_{MAX}}(A_i) = MAX_t(A_i \cdot SE(t - T_i) + \sum_{b=1}^{i-1} A_b \cdot SE(t - T_b)) \quad (2.57)$$

L'amplitude exprimée en  $\mu S$  sera alors la valeur du paramètre  $A_i$  multipliée par la valeur maximale de  $SE(t)$ . Cette amplitude calculée des événements détectés est considérée comme une sommation d'événements unitaires arrivés de manière synchronisée. Ainsi, en divisant cette amplitude par la valeur la plus probable de ces événements, on obtient une indication sur le nombre d'événements impliqués dans cette fluctuation de conductance.

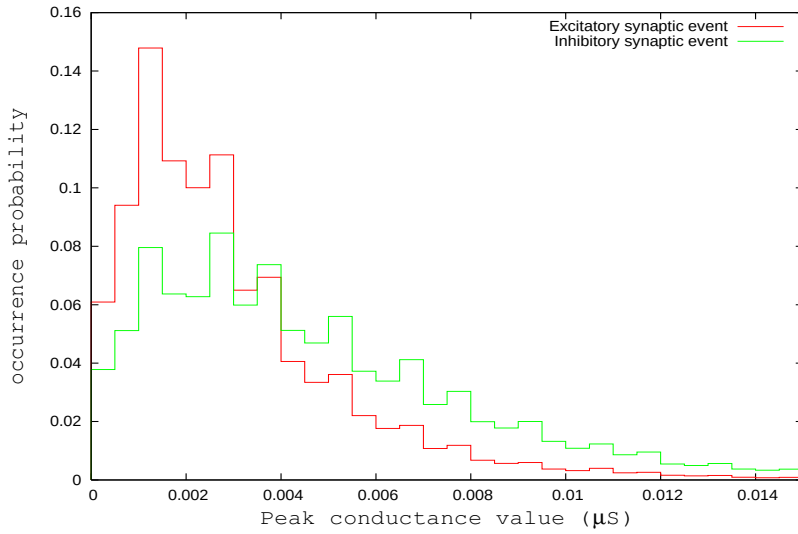


FIG. 2.21 – Histogramme présentant la distribution des pics de conductance issus des événements synaptiques unitaires excitateurs et inhibiteurs mesurés pour les 9 cellules mitrales.

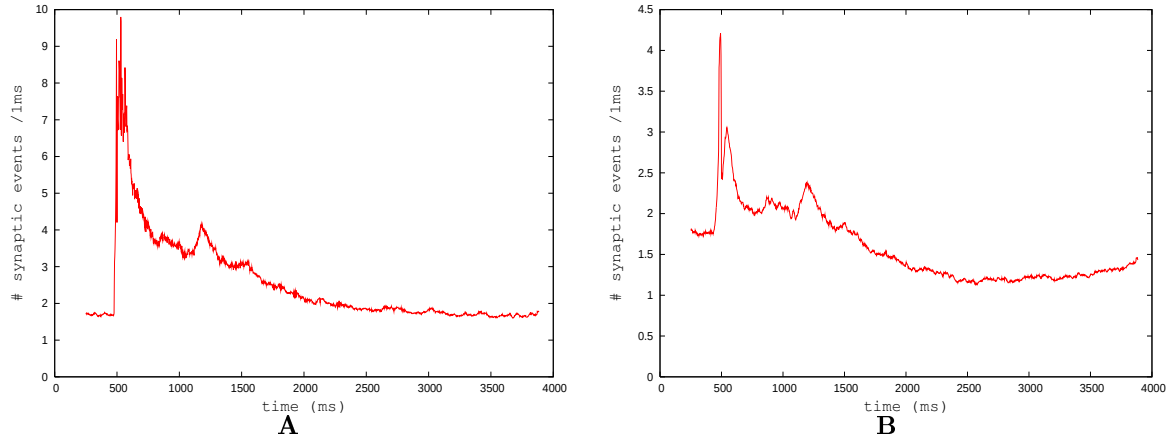


FIG. 2.22 – Taux moyen de réception des événements synaptiques au cours du temps pour les 9 cellules mitrales. **A** : Pour les événements excitateurs. **B** : Pour les événements inhibiteurs.

Le profil des événements excitateurs est asymétrique avec une valeur la plus probable de  $1.5nS$  et une valeur moyenne de  $3.5nS$ . Il est assez reproductible selon les différentes cellules (voir les figures A.37 et A.38 de la section annexe A.0.6.0.0). Les événements synaptiques inhibiteurs détectés présentent un profil de distribution également asymétrique avec une amplitude la plus probable d'approximativement  $3nS$  et une amplitude moyenne de  $6nS$  (voir fig.2.21). Cette valeur de conductance correspond à un courant synaptique inhibiteur post-synaptique unitaire de  $45pA$  (mesuré dans [Schoppa, 2006]) qui se produirait à un potentiel membranaire de  $-60mV$  si  $V_i = -75mV$ . Ceci indique que l'ordre de grandeur des événements synaptiques mesurés correspond aux valeurs de courants relevés dans d'autres études. Bien que les formes générales de ces deux distributions soient assez semblables les amplitudes des événements inhibiteurs sont plus élevées et plus réparties que celles observées pour les événements excitateurs. La distribution pour les 9 tranches cache les disparités entre tranches dont les résultats sont présentés sur les figures A.39 et A.40 de la section annexe A.0.6.0.0. Alors que les distributions des cellules 1, 3, 5, 7, 8, 9 sont assez semblables à la distribution moyenne visible sur la figure 2.21, les cellules 2, 4 et 6 présentent des amplitudes d'événements synaptiques inhibiteurs entre 2 et 4 fois plus importants. L'amplitude plus importante des événements inhibiteurs par rapport aux événements excitateurs présente une similarité avec le fait que la conductance inhibitrice soit plus importante que celle excitatrice (voir section 2.4).

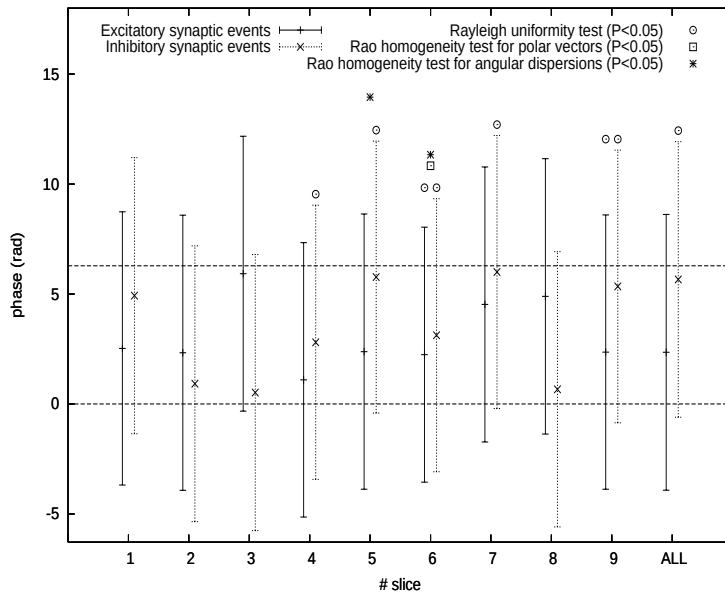


FIG. 2.23 – Présentation de la phase moyenne et de la distribution angulaire des événements synaptiques excitateurs et inhibiteurs avec un test d'uniformité et d'homogénéité pour les 9 cellules mitrales. ALL représente les mêmes informations mais pour tous les événements des 9 tranches.

**L'évolution du taux de réception des événements synaptiques.** L'histogramme d'occurrence des événements excitateurs montre une brusque croissance du taux de réception d'événements au moment de la stimulation, atteignant 8 événements par ms, suivi d'une décroissance aussi rapide pendant 100ms après lesquelles le taux devient égal à approximativement deux fois le taux de réception spontané (avant stimulation). Ensuite, il diminue lentement jusqu'au retour au niveau contrôle de 1,8 événements par ms (voir fig. 2.22.A). A part une augmentation plus ample du nombre d'événements que ce qui est observé pour la conductance synaptique associée (voir fig.2.16.A), les deux décours temporels sont semblables. Les histogrammes d'occurrence des événements synaptiques excitateurs pour chaque cellule sont visibles dans les figures A.41 et A.42 de la section annexe A.0.6.0.0.

L'histogramme d'occurrence des événements synaptiques inhibiteurs au cours du temps présente une ressemblance dans sa forme générale avec la conductance inhibitrice moyenne observée (voir fig.2.16.B). Les événements synaptiques inhibiteurs, comparés aux événements excitateurs, semblent arriver d'une manière moins brusque et présentent une augmentation juste après la stimulation moins marquée. Après avoir atteint un pic de 4 événements par milliseconde, le taux de réception diminue en fluctuant pour atteindre un minimum de 1.2 événements par millisecondes. Le niveau atteint après stimulation est donc légèrement inférieur à celui de 1.5 observé avant (voir fig. 2.22.B). Les histogrammes d'occurrence des événements synaptiques excitateurs pour chaque cellule sont visibles dans les figures A.43 et A.44 de la section annexe A.0.6.0.0. Les neurones sont bombardés par des événements synaptiques avec un taux de réception élevé laissant penser à une multitude de connexions synaptiques. La présence d'événements aussi bien excitateurs qu'inhibiteurs avant la stimulation suggère une activité spontanée. Celle-ci est confirmée par un histogramme d'occurrence de PA extracellulaire dont la valeur est non nulle avant la stimulation (voir fig. 2.6.A).

### Le phasage des événements synaptiques

L'étude de la phase des événements synaptiques est identique à celle conduite sur les potentiels d'action (voir section 2.2.3) à la différence près que le nombre d'événements détectés est modulé par le temps total où les enregistrements ont permis de réaliser l'analyse (moments durant lesquels il n'y a pas de potentiel d'action). Les résultats concernant la phase des événements synaptiques sont présentés sur la figure 2.23. Les tests statistiques réalisés sur le phasage de la réception des événements excitateurs montrent une phase préférée significative pour seulement une des cellules phasées : la cellule 6 (voir fig.2.9.A). Pour

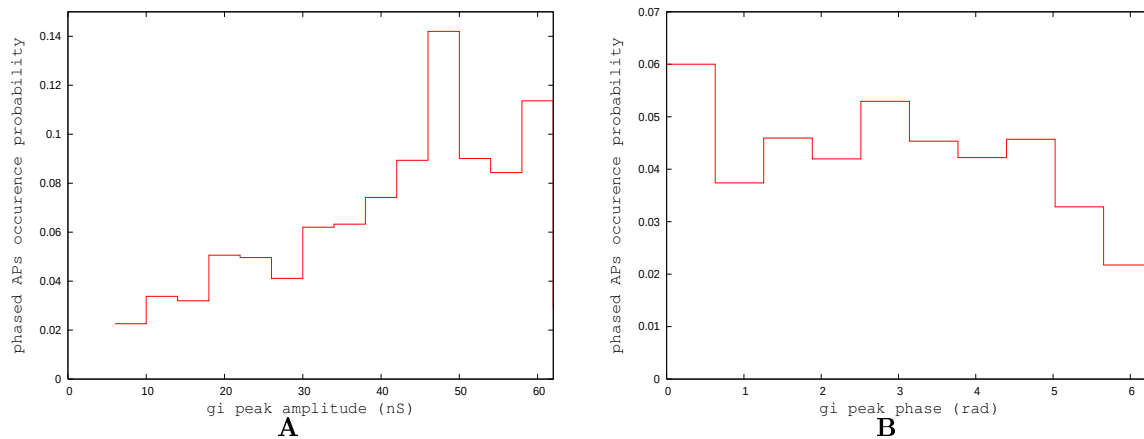


FIG. 2.24 – Probabilités conditionnelles qu'un potentiel d'action phasé survienne dans un cycle de PCL en fonction du pic de conductance inhibitrice mesuré lors du cycle de PCL précédent (un cycle de PCL vide est considéré comme un PA non-phasé) pour les cellules 4, 5, 6 et 7. **A** : en fonction de l'amplitude du pic de conductance inhibitrice  $g_i$ . **B** : en fonction de la phase du pic de conductance inhibitrice relativement à l'oscillation du PCL.

cette mitrale, la phase préférée des événements synaptiques excitateurs est de 1.8 rad, ce qui signifie que le moment où le neurone a le plus de chance de recevoir des événements synaptiques excitateurs se place après un pic des oscillations du PCL. Ainsi, le maximum de conductance excitatrice se situe approximativement au moment du creux de l'oscillation du PCL. Ceci corrobore la corrélation négative trouvée entre  $g_e(t)$  et  $PCL(t)$  (voir fig.2.18.A). Les événements synaptiques montrent une distribution non uniforme pour la cellule 9 qui ne présente pas de phase préférée concernant ses PA. Dans les deux cas où les événements synaptiques excitateurs sont phasés, les événements synaptiques inhibiteurs le sont également. Ceci peut être interprété comme un nouvel indice indiquant que l'inhibition synaptique n'est pas complètement bloquée par l'injection de gabazine. Ces événements inhibiteurs phasés seraient ainsi interprétés comme une baisse dans la réception des événements excitateurs.

Les événements inhibiteurs sont phasés pour 4 des 5 cellules phasées suggérant un lien entre ces deux phénomènes (voir fig.2.9.A). La phase moyenne observée est de  $5.8rad$  ce qui place le pic de conductance un peu en avance d'un pic haut des oscillations du PCL. Cette relation confirme de nouveau la corrélation positive observée entre  $g_i(t)$  et  $PCL(t)$  (voir fig.2.18.A). Pour voir les distributions précises des phases des événements synaptiques excitateurs et inhibiteurs tranche par tranche, se référer aux figures A.45, A.46, A.47 et A.48 de la section annexe A.0.6.0.0.

**Conclusion** L'augmentation de la conductance excitatrice est reflétée par notre méthode de détection des événements. Chacun de ces événements est une rapide fluctuation de conductance de quelques  $nS$ , les événements inhibiteurs étant approximativement 2 fois plus grands que les excitateurs. Les événements inhibiteurs sont préférentiellement phasés pour les neurones dont les PA sont eux-aussi préférentiellement phasés.

### Le pic de conductance synaptique inhibitrice conditionne la phase des potentiels d'action

Il apparaît donc que les cellules mitrales présentant des potentiels d'action phasés sont celles qui reçoivent également des événements synaptiques inhibiteurs phasés. Pourtant, même pour ces cellules, certains PA sont phasés et d'autres ne le sont pas. Qu'est-ce qui définit qu'un PA sera phasé ou non ? Dans les analyses suivantes, un PA est dit phasé s'il apparaît dans une fenêtre de  $\pm\pi/10rad$  autour de

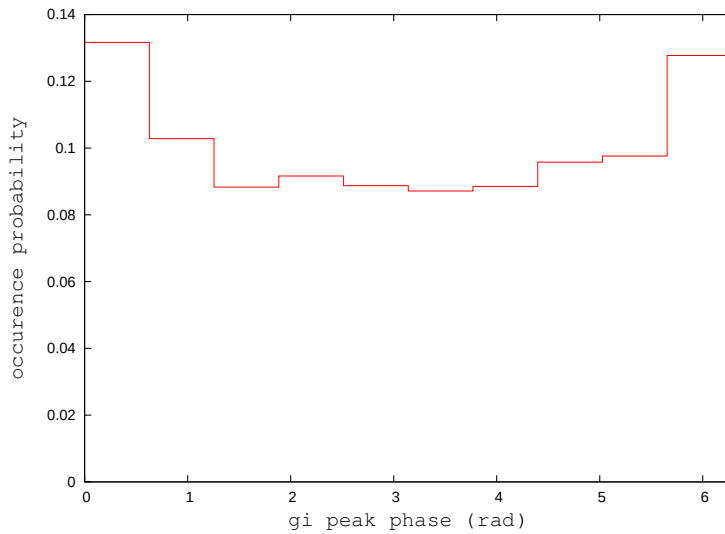


FIG. 2.25 – Distribution angulaire de la phase des pics de conductance synaptique inhibitrice relativement aux oscillations du PCL pour les cellules 4, 5, 6 et 7.

la phase moyenne de la distribution des PA extracellulaires de la tranche correspondante. Un cycle de PCL sans PA et un cycle de PCL dans lequel apparaît un PA non-phasé sont tous les deux considérés de la même manière. La figure 2.24.A montre que la probabilité d'observer un PA phasé lors d'un cycle de PCL est dépendante de l'amplitude du pic (le maximum) de conductance inhibitrice reçue lors du cycle précédent. Plus ce pic est important, plus la probabilité d'obtenir un PA phasé augmente. La différence observée correspond à un facteur 4 puisque la probabilité passe d'une valeur proche de 0.02 pour un pic inférieur à 10nS, à une probabilité supérieure à 0.08 pour des pics supérieurs à 40nS. Ces résultats ont été testés par un test d'indépendance de  $\chi^2$  afin de s'assurer que la répartition observée entre les PA phasés et les PA non-phasés en fonction de l'amplitude du pic de conductance synaptique inhibitrice a moins de 5 chances sur 100 ( $p < 0.05$ ) de provenir d'une relation uniforme. Ces résultats montrent donc que plus la cellule a été au préalable contrainte par la réception d'une forte conductance synaptique inhibitrice transitoire, plus son activité ultérieure sera phasée. Ceci confirme le rôle de l'inhibition synaptique dans le contrôle de l'activité phasée des cellules mitrales. Si une cellule n'est pas assez contrainte par l'inhibition synaptique, elle a moins de chances de présenter une activité reliée aux cycles du PCL.

L'amplitude du pic de conductance synaptique reçu par la cellule mitrale n'est pas le seul critère régissant le phasage des PA. La figure 2.24.B montre la probabilité d'observer un PA phasé en fonction, non plus de l'amplitude du pic de conductance inhibitrice mais, de sa phase relativement au cycle du PCL. Cette relation montre que la réception d'un pic de conductance inhibitrice au début de cycle favorise l'apparition d'un PA phasé au cycle suivant. Ces résultats ont, eux-aussi, été validés par un test d'indépendance de  $\chi^2$  avec  $p < 0.05$ . Un PA aura donc plus de chance d'être phasé s'il est précédé par un pic de conductance inhibitrice important et survenant en début de cycle de PCL.

La figure 2.25 montre que ces pics de conductance inhibitrice apparaissent préférentiellement de manière proche des pics de PCL. Ceci va dans le sens des résultats donnés dans la section 2.4 présentant la conductance synaptique inhibitrice comme significativement et positivement corrélée au PCL avec un faible décalage temporel. Un schéma causal (voir fig. 2.26) semble donc se profiler. Les oscillations du PCL refléteraient en partie les oscillations de la conductance synaptique inhibitrice présente d'une manière assez globale dans le réseau. Plusieurs cellules mitrales recevraient alors des événements synaptiques d'une manière assez dispersée mais pourtant non-uniforme au sein de ces oscillations. Lors de cette réception, certains événements synaptiques inhibiteurs sont corrélés au cycle du PCL et leurs réceptions synchrones entraînent une augmentation transitoire de la conductance synaptique inhibitrice reçue par les cellules mitrales. Ce pic de conductance, s'il est assez important, force la cellule mitrale à réagir en fonction de cette oscillation de conductance inhibitrice qui, rappelons-le, est en partie reflétée dans les oscillations du PCL. Ce groupe de cellules mitrales entraîné selon le rythme de la conductance inhibitrice active les cellules granulaires selon ce même rythme, favorisant ainsi la continuation des oscillations du réseau. Un

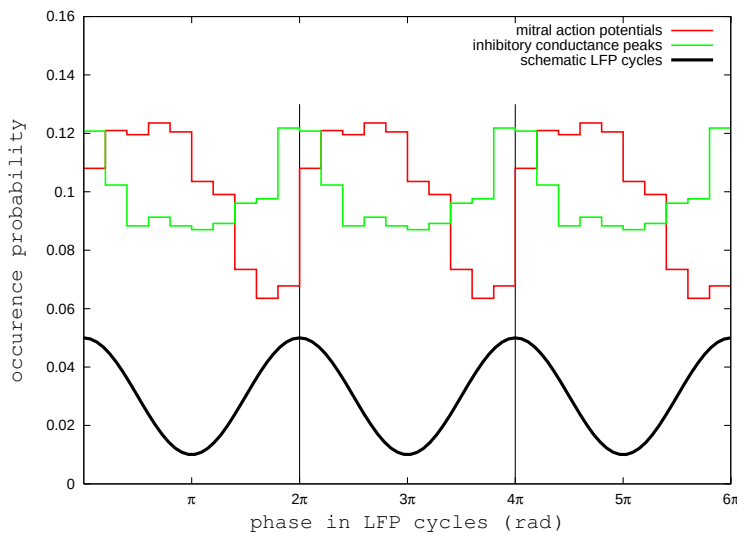


FIG. 2.26 – Présentation schématique des relations entre la phase des PA, la phase des pics de conductance synaptique inhibitrice et les oscillations du PCL. En rouge est présentée la distribution des potentiels d'action extracellulaires des cellules mitrales, en vert la distribution des pics de conductance synaptique inhibitrice et en noir des oscillations de PCL stylisées.

schéma récapitulant certains de ces résultats est présenté sur la figure 2.26.

## 2.5 Conclusion

Nous avons vu dans cette partie que le bulbe olfactif du rat *in vitro* présente une activité particulière quand il est soumis à un choc électrique. Un bref choc engendre une activité du réseau qui perdure. Cette activité durable est liée à un mécanisme d'auto-excitation des cellules mitrales par la libération de glutamate au sein des glomérules. L'activité du PCL se compose principalement d'oscillations dans la bande de fréquences  $\gamma$ . L'amplitude de ces oscillations est liée à l'activité synaptique inhibitrice GABA<sub>A</sub> dans le réseau, l'activité des cellules granulaires semblant favoriser l'apparition de ces oscillations. La population neuronale semble également rythmée par cette fréquence gamma puisque les potentiels d'action de la population sont fortement liés à ces oscillations. L'activité des neurones unitaires peut être ou non liée à ces oscillations, certaines des cellules analysées présentant un moment préféré pour émettre les PA. Les conductances synaptiques, surtout inhibitrices, sont liées à l'activité du PCL. Dans ce cas, une augmentation de la conductance inhibitrice se traduit par une augmentation du PCL quelques millisecondes plus tard. Les neurones dont l'activité est phasée semblent recevoir des événements synaptiques inhibiteurs de manière également phasée. L'apparition d'un PA phasé est favorisé par la réception d'un pic de conductance inhibitrice important en début de cycle de PCL.

Le réseau neuronal du bulbe olfactif possède donc des caractéristiques internes lui permettant d'entrer en régime oscillant quand il est soumis à un choc électrique. Ces oscillations sont favorisées par l'action des synapses inhibitrices qui s'activent avec un rythme relié à celui du PCL. Cette activité est probablement liée aux interactions entre les cellules mitrales et les cellules granulaires via les synapses dendrodendritiques. La stimulation de la population des cellules mitrales entraîne l'excitation des cellules granulaires qui, en retour, inhibent les cellules mitrales. Ce mécanisme se renouvelle tant que l'excitation des cellules mitrales est suffisante pour qu'elles émettent des PA. La chapitre suivant présente les implications d'une telle activité rythmée concernant les capacités calculatoires d'un modèle informatique inspiré des résultats observés dans cette partie.

## Chapitre 3

# Etude du rôle de l'inhibition synaptique dans un modèle informatique du bulbe olfactif

### Introduction

Le chapitre précédent a été l'occasion d'étudier en détail le comportement du bulbe olfactif du rat en condition in-vitro. Nous avons vu que l'inhibition synaptique jouait un rôle dans la génération des oscillations de l'activité du bulbe olfactif ainsi que dans le phasage des potentiels d'action (PA) des cellules relais (voir section 2.2). Une analyse approfondie des signaux intracellulaires a notamment permis d'ajuster un modèle de neurone sur le comportement des cellules mitrales et d'extraire les conductances reçues ainsi que les événements synaptiques associés. Ceci a permis de déterminer que l'activité phasée des cellules mitrales dépend du phasage des événements synaptiques par rapport aux oscillations du potentiel de champ local (PCL) (voir section 2.4.3). Il convient de compléter cette première étude, principalement descriptive, par des méthodes d'investigations complémentaires permettant de répondre à certaines questions restées en suspens. Quelle est l'influence d'une inhibition synaptique fluctuante sur le comportement des cellules mitrales ? Quel type de réseau peut générer l'activité rythmée des cellules mitrales ? Quel codage peut émerger d'une telle dynamique ? Le paradigme d'étude utilisé dans cette partie pour tenter de répondre à ces questions est celui de la modélisation informatique. Il permet de rassembler, sous forme d'équations, les connaissances obtenues lors des analyses du chapitre 2. Il devient ainsi possible de moduler les différents paramètres du modèle afin d'étudier leurs influences respectives. Les outils informatiques utilisés pour les analyses de cette partie sont présentés dans la section annexe B.2.

Dans la première section de ce chapitre, le modèle de cellule mitrale obtenu dans le chapitre 2 est tout d'abord comparé aux enregistrements intracellulaires afin de s'assurer qu'il reproduit les comportements observés chez les cellules biologiques. La réinjection dans le modèle des conductances synaptiques extraites dans le chapitre précédent provoque un taux de décharges et un phasage des potentiels d'action semblables à ceux observés en biologie. Ce résultat prouve la pertinence du modèle et nous autorise à utiliser celui-ci dans les expérimentations suivantes. Un modèle de bulbe olfactif est alors construit. Il est composé de deux populations neuronales en interaction : les cellules mitrales et les cellules granulaires. La dynamique de ce réseau est en grande partie guidée par un mécanisme d'inhibition synaptique latérale indirecte entre cellules mitrales, les cellules mitrales excitant les cellules granulaires et ces dernières les inhibant en retour. Ce réseau artificiel soumis à une excitation semblable à celle mesurée dans le chapitre 2 reproduit



le taux de décharge et le phasage des potentiels d'action émis par les cellules mitrales. La conductance inhibitrice résultant de cette activité est comparable à celle mesurée sur les enregistrements biologiques. Ceci conforte le mécanisme d'inhibition latérale indirecte des cellules mitrales via les cellules granulaires comme un mécanisme potentiellement à l'origine de l'activité observée en biologie (voir chapitre 2).

Dans une seconde partie, un nouveau réseau reprenant les caractéristiques du précédent est soumis à une excitation lente mimant celle que pourrait recevoir un véritable bulbe olfactif en présence d'un odorant. La dynamique de ce réseau est alors analysée. Les oscillations d'activité qui y surviennent provoquent une émission de potentiels d'actions phasés vis-à-vis de la dynamique générale du réseau artificiel. Le codage ainsi obtenu est réalisé par vagues successives de potentiels d'action. L'influence d'une réception cyclique d'événements synaptiques inhibiteurs est étudiée mathématiquement puis expérimentalement. Les résultats montrent que la réception d'une inhibition stochastique influence la précision des réponses des cellules mitrales. Cette capacité est dépendante du nombre d'événements inhibiteurs reçus. Plus ce nombre est important, plus le code est précis. Cette caractéristique suggère que la transmission d'un code robuste de la part du bulbe olfactif est conditionné par une forte densité de connectivité entre les cellules mitrales et les cellules granulaires puisque plus le réseau est fortement interconnecté plus les cellules mitrales reçoivent d'événements synaptiques lors de chaque oscillation. Une étude exploratoire présente ensuite certaines caractéristiques que peut obtenir le réseau si la connectivité entre les cellules mitrales et les cellules granulaires est hétérogène. Une adaptation de ce type de codage par vagues de potentiels d'action associé à un mécanisme d'apprentissage est appliquée à des capteurs de gaz artificiels afin de constituer les prémices d'un nez électronique. Cette méthode consiste à transcrire les fluctuations de conductances des capteurs en latence de potentiels d'action. Ces différentes vagues de PA issues de la stimulation par quatre gaz à différentes concentrations sont catégorisées par des neurones artificiels dont les poids synaptiques sont soumis à un apprentissage par plasticité. Un second algorithme est ensuite présenté afin de contourner l'influence de la concentration des gaz sur le codage neuronal.

## 3.1 L'inhibition synaptique latérale pour la génération d'oscillations

### 3.1.1 Une adéquation entre modèle et cellule biologique

Les cellules mitrales sont modélisées par un neurone de type aEIF (adaptive exponential integrate-and-fire) préalablement présenté dans la section 2.3.1. Les valeurs des paramètres utilisés sont ceux de la cellule 7 (voir tableau A.1 de la section annexe A.0.4). Comme préalablement montré dans la section 2.3.2, les paramètres utilisés définissent un neurone de type I pouvant présenter des oscillations sous-liminales. L'utilisation d'un modèle de type aEIF engendre un potentiel de repos quasi-linéairement dépendant de la valeur du courant injecté. Sans aucun courant injecté, le potentiel membranaire se situe aux alentours de  $-62mV$  et la cellule n'émet pas de potentiels d'action. Le modèle de neurone choisi ne présente donc pas d'activité spontanée. La fréquence de décharge démarre d'une valeur nulle (neurone de type I) quand le courant injecté dépasse  $0.17nA$ . Elle augmente ensuite avec l'intensité du courant injecté. Ces caractéristiques définissent l'activité du neurone lorsqu'il reçoit un courant constant. On cherche à évaluer l'adéquation entre le comportement de ce modèle et celui du neurone biologique lorsqu'il est soumis à des conductances synaptiques semblables à celles présentes dans le réseau biologique.

En réinjectant les conductances excitatrices de la cellule mitrale 7 extraites des signaux électrophysiologiques mesurées dans la section 2.4, on observe que le comportement du modèle est proche de celui observé en biologie. Sur l'histogramme d'occurrence présenté sur la figure 3.1.A, on voit que l'émission des PA des cellules du modèle est semblable à celle du neurone biologique lorsque la conductance excitatrice est injectée. L'écart entre les deux activités s'accroît lorsque la fréquence de décharge est élevée, au moment de la stimulation ( $t = 500ms$ ). Ceci est dû au fait que sur une fenêtre de quelques millisecondes autour des PA, la conductance n'est plus mesurée mais est estimée par une interpolation linéaire entre

les deux valeurs encadrant cette fenêtre temporelle (voir section 2.4). Ainsi, plus le nombre de potentiels d'action est grand, plus la conductance injectée dans le modèle est différente de celle reçue par la cellule biologique. On voit sur la figure 3.1.C que les moments précis d'émission des PA du modèle sont proches de ceux du véritable neurone. Enfin, la figure 3.1.E montre que le décours du potentiel membranaire du modèle reproduit très fidèlement celui du neurone biologique.

Lorsque la conductance synaptique excitatrice moyenne ainsi que les conductances inhibitrices sont injectées simultanément, on observe une fois encore que le modèle a un comportement très proche de celui observé sur les neurones biologiques, que ce soit pour l'histogramme d'occurrence des potentiels d'action (voir 3.1.B), leurs moments précis d'apparition des PA (voir fig. 3.1.D) ou encore les traces de potentiel membranaire (voir fig. 3.1.F). L'écart qui apparaît entre les histogrammes d'occurrence des neurones biologiques et des neurones modélisés à la fin des expérimentations ( $t > 3000ms$ ) s'explique par le fait qu'à la fin de l'expérimentation, le neurone biologique a un seuil de déclenchement de PA qui semble diminuer, poussant celui-ci à pulser même si le potentiel membranaire est encore bas. A un tel potentiel, le modèle, possédant un seuil d'activation fixe et supérieur à cette valeur, n'émet pas de PA.

L'utilisation de ce modèle conserve non seulement les instants d'émission de PA mais également leurs phasages vis-à-vis des oscillations du PCL. Les potentiels d'action générés par le modèle lorsqu'il reçoit les conductances électrophysiologiques extraites ont une distribution de phase non uniforme (voir le test de Rayleigh fig. 3.2.A sur les potentiels d'action du modèle sans bruit) avec une phase préférée et une dispersion semblables à celles observées in vitro (voir les tests de Rao fig. 3.2.A entre les potentiels d'action du modèle sans bruit et ceux de la cellule biologique). Pour avoir des informations complémentaires sur les tests statistiques de Rayleigh et de Rao réalisés dans cette section voir la section 2.2.3. La précision atteinte sur l'ajustement du modèle ainsi que sur la mesure des conductances synaptiques permet donc de reproduire fidèlement les instants d'émissions des potentiels d'action faisant réapparaître le phasage des cellules par rapport au PCL. Afin de s'assurer que le phasage des cellules relativement au PCL est lié à la dynamique particulière des conductances synaptiques, un bruit gaussien de moyenne nulle et d'écart-type de  $3nS$  est ajouté au signal de la conductance inhibitrice. Cette action diminue la corrélation entre les deux signaux ( $g_i$  et le PCL). Elle est suffisante pour engendrer des potentiels d'action non plus phasés par rapport au PCL mais uniformément répartis (voir le test de Rayleigh fig. 3.2 sur les potentiels d'action du modèle avec bruit). Les distributions angulaires entre le modèle bruité et la cellule biologique sont dissemblables (voir le test de Rao sur la dispersion angulaire fig. 3.2 entre les potentiels d'action du modèle bruité et ceux de la cellule biologique). La corrélation entre l'inhibition synaptique et le PCL semble donc une condition nécessaire au phasage des potentiels d'action.

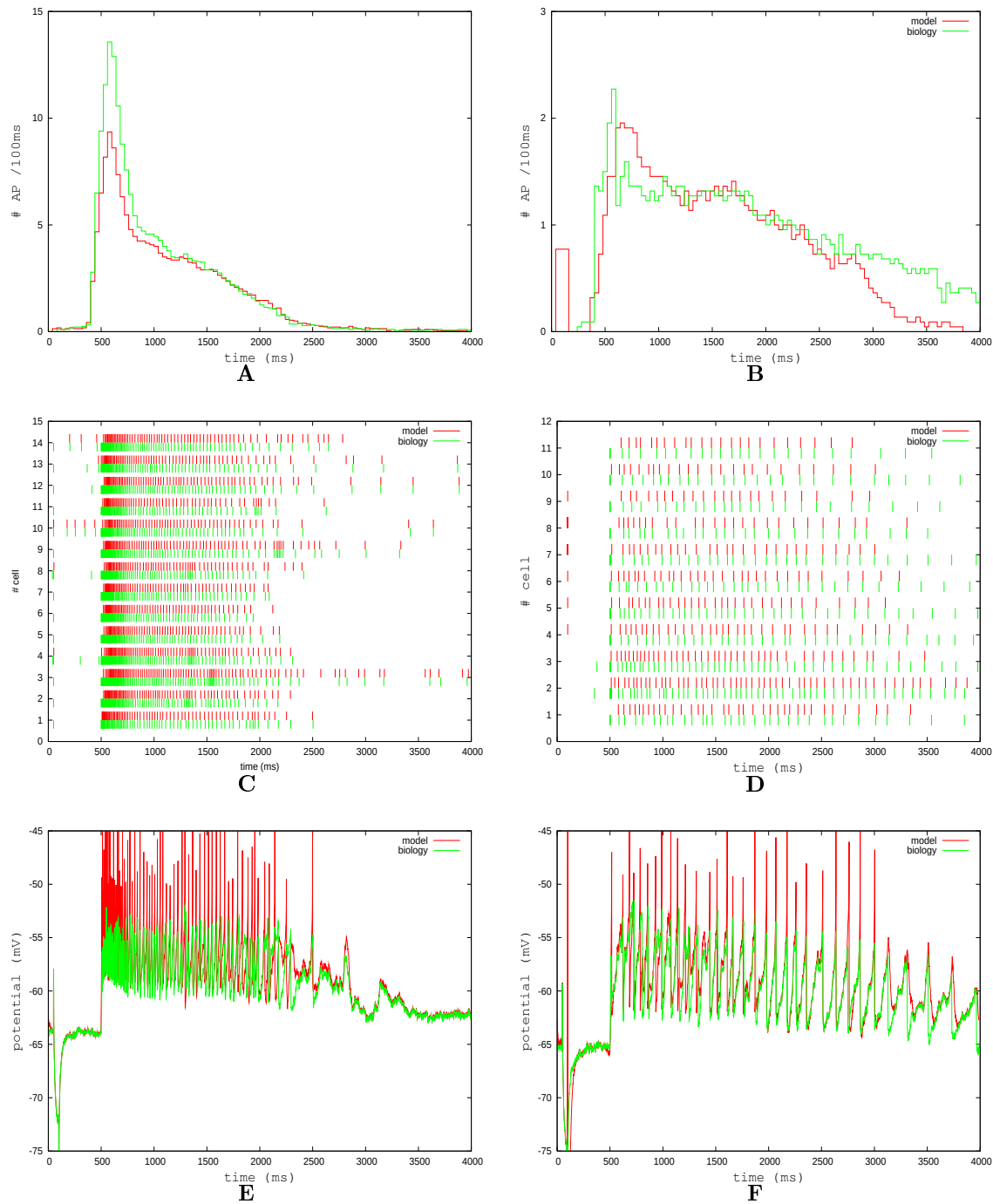


FIG. 3.1 – **A** et **B** : Présentation de l'histogramme d'occurrence des potentiels d'actions produits par les cellules biologiques (en vert) et le modèle (en rouge). **A** : avec injection des conductances excitatrices. **B** : avec injection des conductances excitatrices et inhibitrices. **C** et **D** : Présentation du temps d'émission de potentiels d'action des cellules biologiques (en vert) et du modèle (en rouge). **C** : avec injection des conductances excitatrices. **D** : avec injection des conductances excitatrices et inhibitrices. **E** et **F** : Illustration de la ressemblance des enregistrements de potentiel membranaire des cellules biologiques (en vert) et du modèle (en rouge). Les potentiels d'action sont coupés dans un cas comme dans l'autre. **E** : avec injection des conductances excitatrices. **F** : avec injection des conductances excitatrices et inhibitrices.

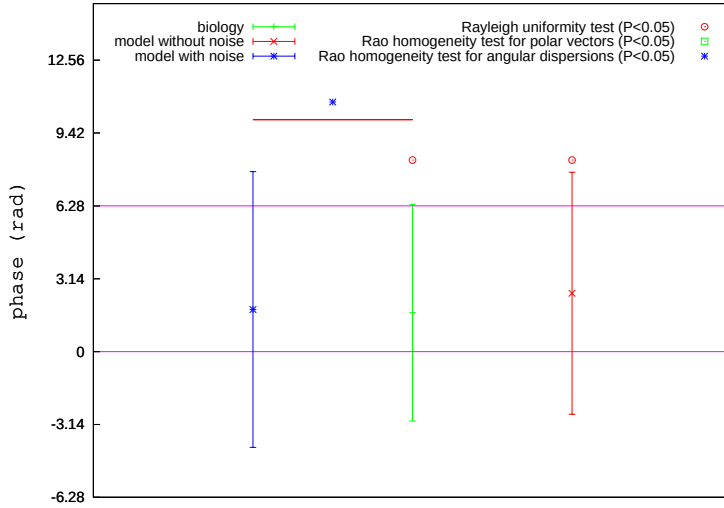


FIG. 3.2 – Présentation de la distribution de la phase des potentiels d'action sans injection de gabazine émis par : la cellule mitrale 7 (en vert), le modèle sur lequel sont réinjectées les conductances synaptiques (en rouge) et le modèle sur lequel sont réinjectées les conductances synaptiques plus un bruit sur la conductance inhibitrice (en bleu).

### 3.1.2 Une activité de réseau oscillante

Afin de déterminer un schéma de connectivité synaptique susceptible d'être à la source du phasage des potentiels d'action, 100 modèles de cellules mitrales artificielles sont connectées par 1000 modèles de cellules granulaires qui constituent le support d'une inhibition latérale. Ainsi, deux cellules mitrales sont potentiellement reliées indirectement par l'intermédiaire de deux relais synaptiques successifs. Le premier relais est une synapse excitatrice entre une cellule mitrale et une cellule granulaire et le second est une synapse inhibitrice entre la cellule granulaire et une autre cellule mitrale. Un PA d'une cellule mitrale engendre un unique événement synaptique au niveau de chacune de ses synapses efférentes. De même que pour les cellules mitrales, les synapses efférentes des cellules granulaires n'engendrent qu'un seul événement synaptique au moment du potentiel d'action d'une cellule granulaire.

Dans ce modèle, la forme du décours temporel de la conductance  $SE(t - T_k)$  produite par un  $k^{eme}$  événement synaptique unitaire survenant au temps  $T_k$  est représentée par une fonction en double exponentielle identique à celle présentée dans la section 2.4.3 (c-à-d :  $\exp(-(t - T_k)/1.5) - \exp(-(t - T_k))$ ). L'amplitude maximale des événements excitateurs comme inhibiteurs est de  $3nS$ . Les cellules granulaires sont représentées par de simples EIF (exponential integrate-and-fire) qui ont les mêmes paramètres que les cellules mitrales (le courant d'adaptation en moins et un potentiel  $V_T$  plus bas, égal à  $-58mV$ ). Ce choix par défaut est issu d'une faible connaissance des caractéristiques neurophysiologiques des cellules granulaires.

Les 100 cellules mitrales sont stimulées chacune par une conductance excitatrice différente  $g_{ek}(t)$  (où  $k$  signifie la  $k^{eme}$  cellule mitrale) dont le décours temporel est semblable à celui observé en condition in-vivo pour la cellule 7 (voir chapitre 2). Pour chacune des cellules mitrales du réseau artificiel, la conductance excitatrice injectée est égale à celle moyenne observée sur le réseau biologique de la cellule 7 (voir figure A.30 de la section annexe A.0.5) multipliée par un facteur aléatoire issu d'un tirage gaussien de moyenne 1.0 et d'écart-type 0.4, reflétant ainsi la variabilité dans la densité de connexion entre le nerf olfactif et les cellules relais. Les différentes cellules mitrales ne reçoivent donc pas la même conductance excitatrice.

Suite à la stimulation des cellules par ces conductances excitatrices, certaines des 1000 cellules granulaires sont excitées via les synapses excitatrices mitrales->granules. Ces dernières cellules, si l'activation qu'elles reçoivent est assez importante, produisent des événements synaptiques qui inhibent en retour les cellules mitrales. Ce type de réseau, composé d'un couplage entre cellules excitatrices et cellules inhibitrices, est théoriquement susceptible de générer des activités oscillantes [Börgers et Kopell, 2003, Brunel, 2000, Gerstner et Kistler, 2002].

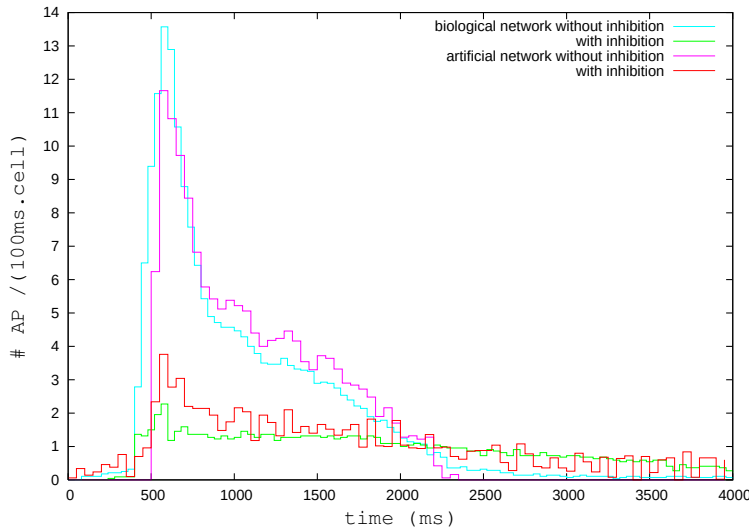


FIG. 3.3 – Figure présentant les histogrammes d'activité des cellules mitrales du réseau artificiel et de celles du réseau biologique (PA intracellulaires de la cellule 7). Pour chacun de ces deux cas (modèle et biologique), les histogrammes avec et sans inhibition synaptique (resp. sans et avec gabazine pour la biologie) sont présentés. La connectivité du réseau est définie comme suit :  $C_{mg} = 0.2$  et  $C_{gm} = 0.1$ .  $C_{mg}$  est le taux de connexion des cellules mitrales vers les granules et  $C_{gm}$  est le taux de connexion des granules vers les mitrales.

Nous nommerons  $C_{mg}$  le taux de connexion entre les cellules mitrales et les cellules granulaires. Il est évalué par le nombre moyen de cellules granulaires, avec lesquelles une cellule mitrale réalise des synapses excitatrices, divisé par le nombre total de cellules granulaires du réseau. Le taux  $C_{gm}$  définit le taux de connexion entre les cellules granulaires et les cellules mitrales. Il est défini par le nombre moyen de cellules mitrales inhibées par une cellule granulaire divisé par le nombre total de cellules mitrales. Le taux de connectivité total du réseau est défini par  $C$  et est évalué comme  $C_{mg} \cdot C_{gm}$ . Le cas où  $C = 1$  correspond à l'état dans lequel chaque cellule mitrale connecte toutes les cellules granulaires et chaque cellule granulaire connecte toutes les cellules mitrales. Les identités des  $X$  cellules granulaires (resp. mitrales) connectées à une cellule mitrale (resp. granulaire) sont issues d'un tirage aléatoire uniforme sans remise au sein de la population des cellules granulaires (resp. mitrales).

Les figures 3.3 et 3.4 montrent qu'un réseau artificiel de connectivité  $C_{mg} = 0.2$   $C_{gm} = 0.1$  reproduit le même comportement que les cellules du réseau biologique. La figure 3.3 présente les histogrammes d'activité des cellules mitrales du modèle avec et sans inhibition synaptique. Les histogrammes correspondant, mais pour le réseau biologique, sont également présentés pour permettre la comparaison. Les formes générales des histogrammes du modèle (avec et sans inhibition) sont semblables à celles observées dans le signal intracellulaire in-vivo. Dans les deux cas, la présence d'inhibition synaptique diminue drastiquement le taux de décharge des cellules mitrales. Les neurones du réseau artificiel, à l'instar de ceux du réseau biologique, ont une activité plus répartie temporellement en présence d'inhibition synaptique. L'inhibition synaptique limite le taux d'activité des cellules mitrales. La conductance inhibitrice moyenne reçue par les cellules mitrales artificielles est semblable à celle mesurée dans le réseau biologique (voir section 3.4). Plus le réseau des cellules mitrales est activé, plus celui-ci active les cellules granulaires qui en retour inhibent les cellules mitrales. Grâce à cette inhibition synaptique, l'activité générale du réseau reste donc à peu près stable indépendamment de l'excitation reçue. De la même manière que la conductance synaptique inhibitrice biologique voit sa valeur moyenne s'approcher de la valeur nulle pour un temps proche de  $t = 2500ms$ , celle issue du réseau artificiel est présente principalement lors des 2,5 premières secondes qui suivent la stimulation du réseau ( $500 < t < 3000ms$ ).

Si l'activité générale du réseau artificiel est semblable, il reste à voir les conditions pour lesquelles il peut générer une activité oscillante. N'ayant pas de signal équivalent au PCL biologique, la mesure de la synchronisation de l'activité des cellules mitrales est réalisée par un calcul de cohérence entre les différents instants d'émission de PA de chaque mitrale [Wang et Buzsaki, 1996]. Dans ce calcul, un vecteur binaire  $X$  est construit en fonction de l'activité de chaque cellule. Chaque élément de ce vecteur se voit associer la valeur 1 si la cellule mitrale émet un PA au sein de la fenêtre temporelle de  $5ms$  correspondante, 0 sinon. Ensuite un degré de cohérence entre 2 cellules est évalué par la formule suivante :

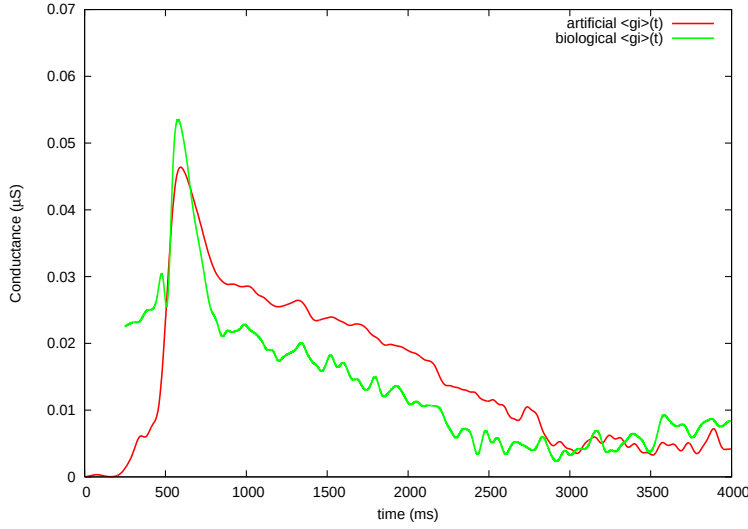


FIG. 3.4 – Comparaison de la conductance synaptique inhibitrice générée par le réseau artificiel avec celle mesurée à partir des enregistrements intracellulaires du réseau biologique.

$$k_{ij} = \frac{\sum_{l=1}^K X_i(l) \cdot X_j(l)}{\sqrt{\sum X_i(l) \sum X_j(l)}} \quad (3.1)$$

La cohérence  $k_{ij}$  est calculée entre chaque couple de cellules mitrales qui ont émis au moins un PA lors de l'expérimentation.  $X_i(l)$  est la  $l^{eme}$  valeur du vecteur binaire de la  $i^{eme}$  cellule mitrale. Ce vecteur contenant au total  $K$  valeurs,  $X_j(l)$  est la  $l^{eme}$  valeur du vecteur binaire de la  $j^{eme}$  cellule mitrale. Ces différentes cohérences  $k_{ij}$  sont ensuite moyennées pour donner la cohérence globale  $k$  du réseau.

Les deux paramètres  $C_{mg}$  et  $C_{gm}$  sont essentiels pour régler l'apparition d'une dynamique fluctuante. La dynamique oscillante est atteinte pour certaines plages de paramètres  $C_{mg}$  et  $C_{gm}$ . On voit dans la figure 3.5 qu'une faible connectivité (entre 0 et 0.1) entre les cellules granulaires et les cellules mitrales n'augmente pas la cohérence de l'activité. A partir d'un taux de connectivité de 0.1, la cohérence s'accroît pour atteindre une augmentation de près de 50% entre le comportement du réseau lorsqu'il n'y a pas de connexion ( $k = 0.11$ ) et lorsqu'il y a une connectivité de 0.3 ( $k = 0.16$ ).

Avec un faible taux de connexions, l'inhibition agit plutôt comme un bruit ne synchronisant pas suffisamment les cellules mitrales. Lorsque ce taux augmente, l'activité des cellules mitrales commence à être fortement contrainte par le courant inhibiteur des cellules granulaires. Cette connectivité élevée fait que l'activité d'une cellule mitrale excite des cellules granulaires qui, en retour, inhibent un grand nombre de cellules mitrales. Dès lors, toutes les cellules mitrales reçoivent une activité synaptique inhibitrice périodique. Cette forte connectivité entre les cellules mitrales et les cellules granulaires est présente en biologie grâce à l'arbre dendritique secondaire des cellules mitrales qui est étendu. Le taux de cohérence du réseau pouvant théoriquement s'élever à la valeur 1 reste pourtant inférieur à la valeur de 0.2. Ceci s'explique par l'hétérogénéité des conductances excitatrices injectées dans les différentes cellules et par le fait que la résonance du réseau nécessite une activité seuil qui n'est plus atteinte à la fin de la stimulation.

### 3.1.3 Des cellules mitrales phasées

Lors des oscillations du réseau, le taux de décharge des cellules mitrales aussi bien que celui des cellules granulaires est cyclique. Au sein de chaque oscillation, les cellules mitrales n'émettent que un ou quelques PA. La distribution de phase des potentiels d'action générés par les cellules mitrales du

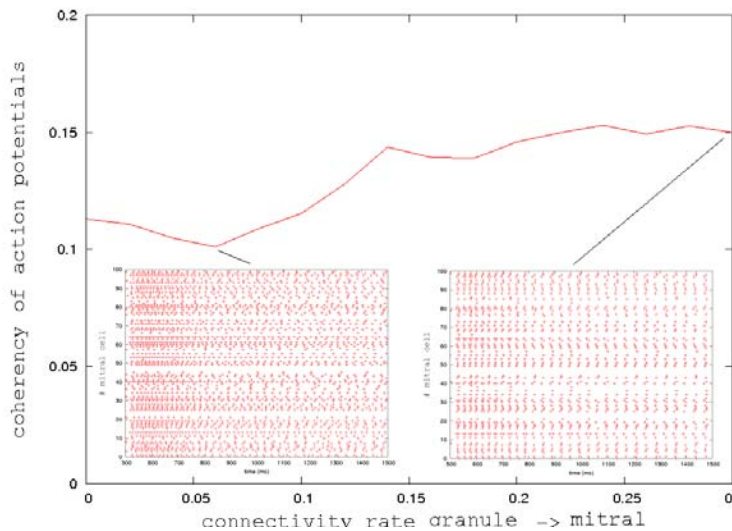


FIG. 3.5 – Evolution de la cohérence des potentiels d'action émis en fonction du taux de connectivité entre les cellules granulaires et les cellules mitrales. Le taux de connectivité entre les cellules mitrales et les cellules granulaires est fixe et vaut 0.33. Deux sous-figures présentent les temps d'émission des potentiels d'action lors d'une activité non-cohérente correspondant à  $C_{mg} = 0.05$  (à gauche) et les potentiels d'action lors d'une activité cohérente correspondant à  $C_{mg} = 0.3$  (à droite).

réseau artificiel présente un caractère non uniforme comme l'atteste le test de Rayleigh de la figure 3.6. Les oscillations générées par l'inhibition latérale concentrent les potentiels d'action émis par les cellules mitrales au sein d'une fenêtre temporelle préférentielle relativement aux oscillations du PCL. Dans le cas du réseau artificiel, le PCL est estimé comme étant proportionnel au potentiel membranaire moyen des cellules granulaires. La recherche, au sein de ce signal, de pics permettant de déterminer les oscillations successives est réalisée de manière semblable à la méthode présentée dans la section 2.2.3.

L'importance des événements synaptiques inhibiteurs dans le phasage des cellules mitrales est révélée lorsque l'on étudie le phasage des potentiels d'action en fonction de leur latence d'apparition relativement au stimulus. En effet, si l'inhibition synaptique est essentielle dans le phasage des potentiels d'action et que celle-ci disparaît 2500 millisecondes après la stimulation (voir fig. 3.4), il est probable que les PA apparaissant après cette période soient moinsphasés que ceux survenant peu de temps après la stimulation, lorsque la conductance inhibitrice est la plus forte. Ce résultat apparaît aussi bien pour le neurone biologique que dans le modèle. Sur la figure 3.6, on voit qu'à l'instar du réseau biologique, le réseau artificiel présente des potentiels d'action plusphasés peu de temps après la stimulation. Dans un cas comme dans l'autre, entre 3000 et 4000ms, les potentiels d'action sont moinsphasés par rapport aux oscillations du PCL comparé à la première seconde qui a suivi la stimulation.

Alors que la phase préférée des cellules mitrales du réseau biologique se situe approximativement vers 2 radians, celle du modèle est de 4.8 radian. Cette différence peut provenir du fait que le PCL obtenu avec le modèle n'est pas semblable à celui mesuré en biologie. Ce dernier ne serait donc pas le reflet des fluctuations du potentiel membranaire des cellules granulaires comme ce qui est réalisé dans notre modèle. Ceci est vraisemblable compte-tenu du fait que, en biologie, le pic du PCL semble arriver quelques millisecondes après le pic de la conductance inhibitrice. En ajoutant à ces quelques millisecondes celles nécessaires pour qu'un événement synaptique atteigne son amplitude maximale et celles nécessaires au relais synaptique, on peut facilement imaginer un délai de 10 millisecondes entre le pic d'activation des cellules granulaires (PCL mesuré sur le modèle) et le pic de PCL mesuré en biologie, ce qui, par rapport à des périodes de PCL qui durent approximativement 30 ms ( $\approx 30Hz$ ), peut représenter l'écart constaté de  $2.8rad$ . La phase moyenne n'est donc pas une caractéristique comparable entre le réseau artificiel et le réseau biologique. L'analyse doit plus se focaliser sur l'existence d'un phasage et sur le fait que celui-ci décroisse en même temps que décroît l'activité des cellules granulaires.

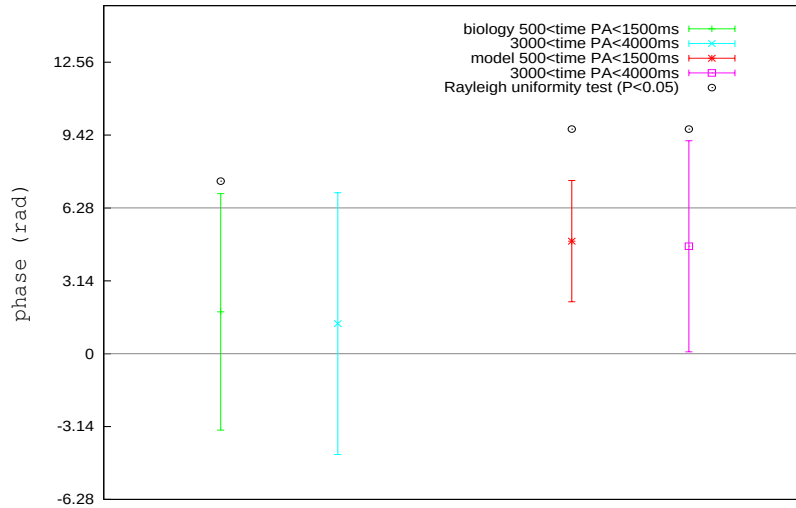


FIG. 3.6 – Présentation des résultats du phasage des potentiels d'action lors de la première seconde et lors de la dernière seconde après la stimulation du réseau. Les résultats sont présentés pour le réseau biologique et pour le réseau artificiel.

## Conclusion

Le modèle de cellule mitrale utilisé permet de rendre compte de l'activité phasée de potentiel d'action lorsque les conductances biologiques extraites sont réinjectées. Cette activité phasée est liée à la dynamique de la conductance synaptique inhibitrice. Cette dynamique n'engendre pas seulement le phasage des cellules mitrales mais est également susceptible de rendre la réponse de celles-ci plus résistante à une stimulation bruitée. La production d'oscillations et la réception phasée d'événements synaptiques suggèrent que ce mécanisme est effectivement utilisé. Mais par quel schéma de connectivité synaptique le bulbe olfactif est-il susceptible de produire ce genre d'inhibition fluctuante ?

Une architecture neuronale artificielle constituée par une population de cellules mitrales reliées entre elles par une inhibition latérale indirecte permet de mimer le comportement observé dans le réseau neuronal biologique. Lorsque le réseau est stimulé par une conductance excitatrice proche de celle mesurée en condition *in vitro* et pour un taux de connectivité synaptique adéquat, le réseau artificiel présente un comportement semblable au niveau du taux d'émission des potentiels d'action, de l'activité oscillante émergente ainsi que du phasage des cellules mitrales au sein des oscillations. Ainsi, dans le réseau, l'inhibition synaptique limite le nombre de potentiels d'action émis et cadence ceux-ci sur un rythme global. Dans la section suivante, l'impact d'un tel mécanisme sur une stratégie de codage olfactif est étudié.

## 3.2 Une stratégie de codage olfactif

Nous avons, vu dans la section précédente, que l'inhibition synaptique est la cause des oscillations du réseau artificiel de bulbe olfactif et que ces oscillations engendrent un comportement périodique des cellules mitrales. Ces tests valident le comportement de notre modèle par rapport à celui du réseau biologique. Pourtant, le stimulus utilisé est issu d'un choc électrique sur le nerf olfactif en condition *in vitro*, ce qui se distingue nettement du fonctionnement normal du système olfactif. Pour comprendre l'activité que peut générer le réseau non plus suite à un choc électrique mais suite à un stimulus odorant, nous utilisons ce modèle pour étendre notre compréhension des mécanismes impliqués dans le codage de l'information olfactive. Dans cette section, les cellules mitrales du modèle sont stimulées par une excitation synaptique dont la dynamique lente mime celles qui peuvent survenir dans les glomérules suite à la présence d'un odorant. Cette stimulation déclenche une activité oscillante du réseau produisant des vagues de potentiels d'action de la part des cellules relais. Les latences des PA au sein de ces vagues sont alors la transcription de l'interaction entre les stimulations reçues et la dynamique interne du réseau,



largement dominée par le mécanisme d'inhibition latérale. La stimulation glomérulaire est ainsi transcrite sous forme de latence de potentiels d'action au sein des oscillations du réseau. Ces latences ne sont pas uniquement déterminées par la stimulation puisque les caractéristiques stochastiques de la distribution des événements synaptiques inhibiteurs reçus influencent et la latence moyenne de PA et sa reproductibilité au cours des différentes vagues successives. L'utilisation d'un mécanisme d'apprentissage adapté aux réseaux de neurones impulsifs permettant la reconnaissance de vagues de PA confirme que plus les cellules mitrales du réseau sont connectées aux cellules granulaires, plus le bulbe olfactif est capable de transmettre des vagues de PA semblables à chaque oscillation. Nous présentons ensuite les nombreuses possibilités offertes par une connectique synaptique hétérogène quant aux capacités du système à transmettre une information pertinente. Nous montrons dans un exemple comment 10 stimulations très proches peuvent être pré-traitées par le réseau neuronal du bulbe olfactif afin de transmettre une information plus claire aux structures neuronales ultérieures.

### 3.2.1 Les caractéristiques des vagues de potentiels d'action

Cette section reprend plusieurs expérimentations déjà conduites dans les travaux de thèse de F. David [David, 2007]. Les nouveautés résident dans l'utilisation de modèles de neurones et de conductances synaptiques directement tirées des analyses électrophysiologiques conduites dans le chapitre 2, le calcul théorique définissant l'influence de la distribution stochastique des événements synaptiques inhibiteurs reçus, l'utilisation d'un séparateur linéaire pour mesurer la robustesse du code produit et l'étude d'une connectivité hétérogène entre les cellules mitrales et les cellules granulaires.

#### Une latence dépendant de l'excitation et de l'inhibition

Il a été montré que, lorsque le système olfactif est en présence d'une odeur, la dynamique des glomérules varie lentement au cours du temps [Xu et al., 2003]. Les cellules mitrales connectées à un glomérule reçoivent donc une excitation peu fluctuante de la part des neurones récepteurs olfactifs (NRO) et chaque cellule mitrale reçoit l'excitation provenant d'une unique famille de NRO. Afin de mimer la dynamique lente des glomérules, chaque odorant est associé à un vecteur de taux de sensibilité  $r_{iO}$ . Chacun de ces taux est dépendant à la fois de l'odorant et de la cellule mitrale concernée. Pour une odeur, il y a donc autant de taux d'activation qu'il y a de cellules mitrales puisque, dans notre modèle, chaque famille de NRO n'est connectée qu'à une seule cellule. Ces taux d'activation représentent la sensibilité des familles de NRO vis-à-vis d'un certain odorant. Ils sont définis par un tirage aléatoire uniforme compris entre 0 et 1 et l'activité synaptique résultante  $g_e(t)$  est définie par la formule suivante  $g_{e_i}(t) = MAX_{Ge} * r_{iO}$  où  $MAX_{Ge}$  est la conductance synaptique maximale (égale à  $20nS$ ) que peut produire un glomérule,  $r_{iO}$  est le taux de sensibilité concernant l'odeur  $O$  de la  $i^{eme}$  famille de NRO connectée à la  $i^{eme}$  cellule et  $g_{e_i}$  est la conductance synaptique excitatrice que reçoit la  $i^{eme}$  cellule mitrale.

Cette excitation constante est injectée dans un réseau composé de 100 cellules mitrales et de 1000 cellules granulaires. Le taux de connectivité  $C_{mg}$  entre les cellules mitrales et les cellules granulaires est de 0.5 et celui entre cellules granulaires et cellules mitrales  $C_{gm}$  est de 0.1. Les amplitudes des événements excitateurs entre cellules mitrales et cellules granulaires sont les mêmes que précédemment.

La figure 3.7 montre les potentiels d'action obtenus lorsque les cellules mitrales reçoivent une stimulation mimant la réception d'un odorant. Ils se produisent de manière fluctuante et périodique survenant sous forme de vagues. Ces vagues se succèdent avec une fréquence d'approximativement  $30Hz$  ce qui correspond à la fréquence observée dans le réseau biologique en condition *in vitro*. Chaque cellule relais émet ou non des PA en fonction de son excitation. Si celle-ci est insuffisante, la cellule n'a pas le temps d'émettre un PA entre deux vagues successives d'inhibitions. Plus la cellule reçoit une stimulation forte, plus le PA qu'elle émet fait partie des premiers de la vague (voir fig. 3.8.A). Pour une excitation trop faible (inférieure à  $2.5nS$ ), la cellule n'est pas assez excitée pour générer un potentiel d'action. Quand

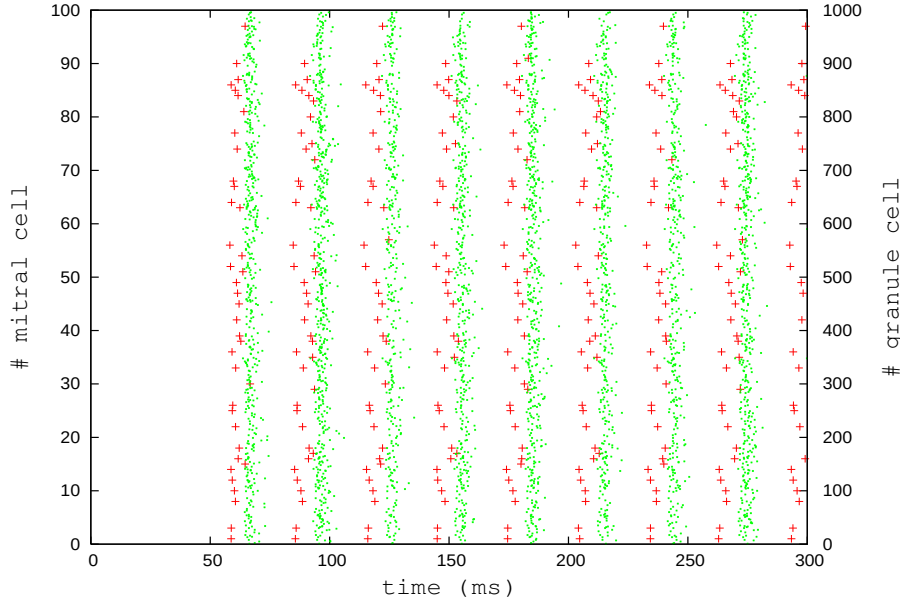


FIG. 3.7 – Figure présentant les latences de potentiels d'action produites par les cellules mitrales (en rouge) et des cellules granulaires (en vert) du réseau suite à une excitation simulant la réception d'un odorant par les neurones récepteurs olfactifs. La stimulation commence à  $t = 50ms$ .

l'excitation augmente, la latence diminue tout d'abord rapidement puis de plus en plus lentement. Les différences de latences pour les fortes excitations deviennent négligeables, la latence devenant presque constante après  $20nS$ . Le graphique présentant la fréquence de décharge d'une cellule en fonction de l'excitation qu'elle reçoit (voir fig. 3.8.B) montre que le codage en fréquence n'est pas envisageable dans ce type de réseau. En effet, après une certaine excitation (dans notre réseau  $g_e = 14nS$ ), la fréquence de décharge devient constante car principalement guidée par les oscillations de l'inhibition synaptique émise par le réseau. Pour une large gamme d'excitation reçue, le neurone n'émet pas plus d'un PA par oscillation. Le codage par fréquence de décharge ne semble donc pas être une stratégie pertinente pour transférer l'information reçue de la part des neurones récepteurs olfactifs.

La latence d'un PA dépend de l'excitation reçue par la cellule mitrale mais également de l'inhibition qu'elle reçoit entre deux oscillations. On voit sur la figure 3.9.A que plus le nombre d'événements inhibiteurs reçus augmente plus la latence du PA s'accroît. Si toutes les cellules reçoivent la même quantité d'inhibition, l'ordre des PA n'est pas modifié. Mais si l'inhibition reçue est hétérogène au sein de la population de cellules mitrales, la situation est différente. Ainsi, une cellule recevant une forte excitation comparativement aux autres devrait émettre des PA situés en début de vague. Mais si elle reçoit également une inhibition plus forte, la latence de son PA peut s'accroître et acquérir une position plus tardive au sein de la vague d'activité. On voit aussi sur la figure 3.9.B que, dans une moindre mesure, la latence d'un PA dépend également de la répartition temporelle des événements synaptiques inhibiteurs reçus.

Le nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus est directement lié à la connectivité du réseau. La figure 3.10 montre le nombre moyen de ces événements reçus au cours d'une oscillation en fonction du taux de connectivité entre les cellules granulaires et les cellules mitrales ( $C_{gm}$ ). La connectivité entre les cellules mitrales et les cellules granulaires utilisée est de  $C_{mg} = 0.2$ . On voit que le nombre d'événements reçus varie presque linéairement en fonction du taux de connectivité entre les cellules granulaires et les cellules mitrales. Ceci s'explique par le fait qu'une cellule granulaire produisant un unique événement synaptique à chacune de ses synapses, si ce nombre de connexions synaptiques augmente d'un facteur  $X$  et si le nombre de cellules granulaires actives reste constant, le nombre d'événements émis (donc reçus) augmente lui aussi d'un facteur  $X$ . Une augmentation de la densité de connexion entre les cellules granulaires et les cellules mitrales augmente donc le nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus par chaque cellule mitrale au cours de chaque oscillation.

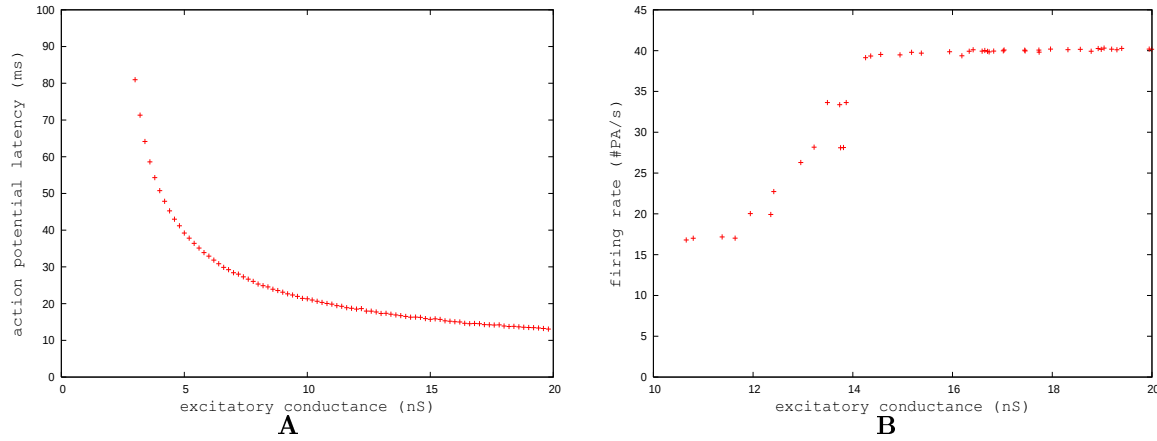


FIG. 3.8 – **A** : Figure présentant la latence des PA en fonction de l'excitation synaptique reçue par le neurone. Le neurone reçoit un paquet de 100 événements synaptiques inhibiteurs dont les temps de réceptions sont aléatoirement tirés à partir d'une même distribution statistique gaussienne dont l'écart-type est d'une milliseconde. La latence indique le temps que met le neurone pour émettre un PA après avoir reçu cette inhibition. **B** : Figure présentant la fréquence de décharge d'une cellule mitrale au sein du modèle de bulbe olfactif en fonction de la conductance excitatrice qu'elle reçoit.

### La robustesse du codage dépendante du nombre d'événements inhibiteurs

Nous avons vu dans la section précédente que la latence d'un PA dépendait de l'excitation reçue par la cellule mitrale, du nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus au cours de la dernière oscillation ainsi que de leur distribution temporelle. Si le codage d'une odeur est transmis en partie par les latences de PA, celles-ci se doivent d'être reproductibles lors de différentes présentations du même stimulus. Pourtant les vagues de PA issues d'un stimulus sont soumises à une certaine variabilité d'une oscillation à l'autre. On voit sur la figure 3.11.A que 4 vagues successives issues de la même stimulation ne sont pas parfaitement identiques. Le schéma de la figure 3.11.B présente le mécanisme responsable de cette variation.

Une première vague de potentiels d'action des cellules mitrales  $V_{m1}$  va activer une sous-population de cellules granulaires qui va, à son tour, générer une vague d'événements inhibiteurs  $V_{g1}$ . La seconde vague de potentiels d'action des cellules mitrales  $V_{m2}$  est donc issue de l'interaction de la stimulation et de la première vague d'événements inhibiteurs  $V_{g1}$ . Elle produira une seconde vague d'événements inhibiteurs de la part des cellules granulaires  $V_{g2}$  et ainsi de suite au cours des différentes oscillations. Même si, ni la stimulation, ni les neurones ne sont bruités, chaque cellule mitrale voit son activité modulée d'une manière différente d'une vague de PA à l'autre (voir fig. 3.11.A).

Quel est au juste l'impact de cette inhibition fluctuante sur la variabilité du code d'une oscillation à l'autre? Pour étudier ce phénomène d'une manière théorique, nous nous plaçons dans le cadre d'une réception d'événements synaptiques inhibiteurs variables. Cette variabilité est représentée par 3 paramètres :  $\langle k \rangle$  représente le nombre moyen d'événements inhibiteurs reçus à chaque oscillation,  $\sigma_k$  est l'écart-type de ce nombre d'événements reçus au cours des oscillations et  $\sigma_t$  est la dispersion temporelle dans la réception des événements.

Au niveau théorique, la réception d'une inhibition synaptique transitoire a déjà été analysée comme forçant certains types de neurones à suivre une trajectoire contrainte les conduisant vers un état attractif quel que soit leurs potentiels membranaires antérieurs [Börgers et Kopell, 2003]. Cette trajectoire attractive est également présente au sein du modèle de mitrale utilisé (voir fig. 3.12) et même au sein d'un modèle de neurone de type II (voir annexe C.4). Nous avons étendu cette étude théorique, qui ne concerne

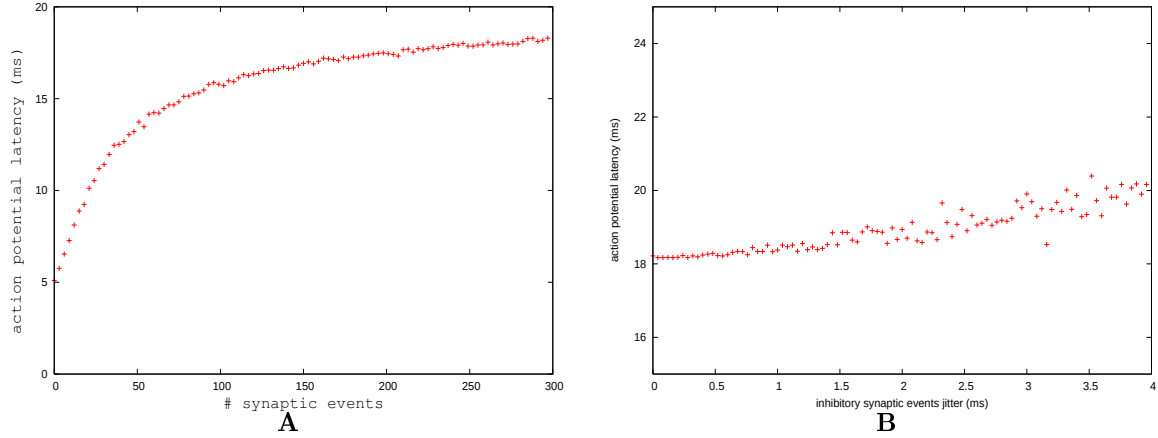


FIG. 3.9 – **A** : Figure présentant la latence du PA d'un neurone en fonction du nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus lors de la dernière oscillation. La conductance excitatrice injectée au neurone est de  $15nS$  et les temps de réceptions des événements synaptiques inhibiteurs sont aléatoirement tirés à partir d'une distribution statistique gaussienne dont l'écart-type est d'une milliseconde. **B** : Figure présentant la latence du PA d'un neurone en fonction de l'écart-type de la fonction gaussienne associée au tirage des instants de réception des événements synaptiques inhibiteurs reçus lors de la dernière oscillation. La conductance injectée au neurone est de  $12nS$  et le nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus est de 100.

la réception que d'un unique événement synaptique, avec le cas où l'inhibition reçue est non pas une dynamique de conductance bien précise mais une distribution statistique d'événements unitaires [Martinez, 2005, Ambard et Martinez, 2006]. Ces travaux sont basés sur le comportement d'un neurone de type I (voir eq. 3.2) recevant une distribution stochastique d'événements inhibiteurs chacun modélisé par une simple exponentielle décroissante (voir eq.3.3).

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = I_n(V) + I_{inj} + I_{GABA}(t) \quad (3.2)$$

$$I_{GABA}(t) = - \sum_i^N g \cdot \exp \frac{t_i - t}{\tau} (V(t) - E_{GABA}) \quad (\text{avec } t \geq t_i) \quad (3.3)$$

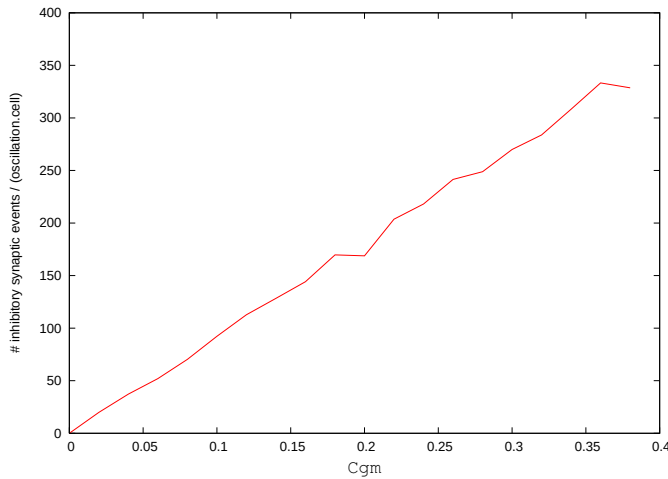


FIG. 3.10 – Evolution du nombre moyen d'événements synaptiques inhibiteurs reçus par cellule mitrale et par oscillation en fonction du taux de connexion entre les cellules granulaires et les cellules mitrales  $C_{gm}$ .

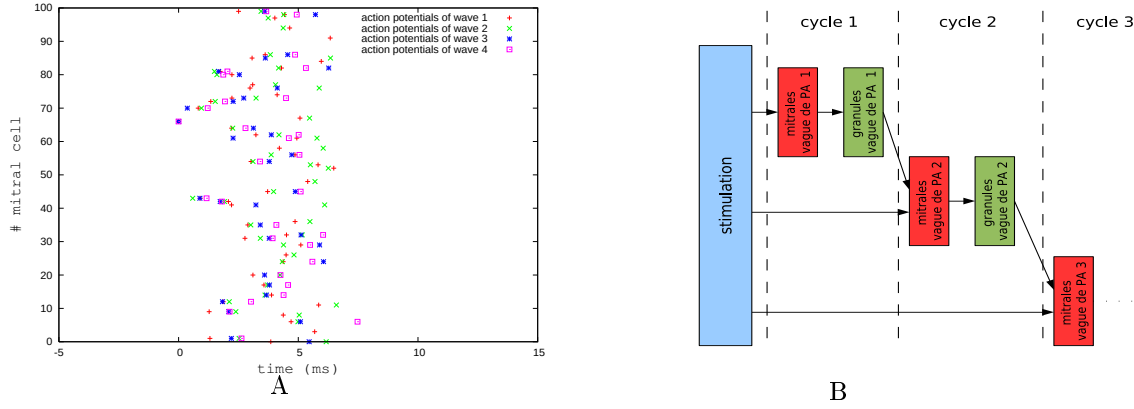


FIG. 3.11 – **A** : Figure présentant les différentes vagues de PA produites par les cellules mitrales pour 4 cycles successifs issus de la même stimulation non bruitée. **B** : Diagramme présentant le mécanisme responsable de la succession de différentes vagues de PA de la part des cellules mitrales malgré une stimulation constante non bruitée.

Dans ces équations,  $C$  est la capacité membranaire,  $V$  est le potentiel membranaire,  $I_n$  définit le courant produit par les mécanismes internes du neurone,  $I_{inj}$  est le courant de stimulation du neurone,  $I_{GABA}$  est le courant synaptique inhibiteur,  $g$  est la conductance maximale d'un événement synaptique,  $t_i$  est l'instant de réception du  $i^{eme}$  événement synaptique,  $\tau$  est la constante de décroissance des événements synaptiques,  $V_{th}$  est le potentiel du neurone pour lequel il émet un PA et  $E_{GABA}$  le potentiel d'inversion du courant synaptique. Nous nommerons  $J(t)$  la variable désignant la somme du courant injecté avec celui du courant GABAergique, (c-à-d :  $J(t) = I_{inj} + I_{GABA}(t)$ ). Si le neurone reçoit assez d'inhibition synaptique, il atteint une trajectoire attractive (voir [Börgers et Kopell, 2003]), le courant total  $J(T)$  reçu par le neurone lors de son émission d'un PA au temps  $T$  ( $V(T) = V_{th}$ , où  $V_{th}$  est la valeur seuil de détection d'un PA) arrive alors à une valeur constante  $J^*$  quel que soit son état initial. Cette valeur peut s'approximer par la formule suivante :

$$J^* \approx J(T) = I_{inj} - \sum_{i=1}^k g \cdot \exp \frac{t_i - T}{\tau} (V_{th} - E_{GABA}) \quad (3.4)$$

En inversant la formule on trouve alors l'expression suivante pour définir le temps d'émission du PA  $T$  :

$$T \approx \tau \ln(g) - \tau \ln(I_{inj} - J^*) + \tau \ln(V_{th} - E_{GABA}) + \tau \ln \left( \sum_{i=1}^k \exp \frac{t_i}{\tau} \right) \quad (3.5)$$

Considérons que le neurone reçoit à présent une quantité aléatoire  $k = \langle k \rangle \pm \sigma_k$  d'événements synaptiques (où  $\langle k \rangle$  est le nombre moyen d'événements reçus et  $\sigma_k^2$  est la variance de cette distribution) et que chaque événement reçu arrive à un temps  $t = \langle t \rangle \pm \sigma_t$  (où  $\langle t \rangle$  est le temps moyen d'arrivée des  $k$  événements et  $\sigma_t^2$  la variance dans leur distribution temporelle). Au sein de l'équation 3.5, l'unique variable aléatoire devient  $X = \tau \ln \left( \sum_{i=1}^k \exp \frac{t_i}{\tau} \right)$ . La variance de  $T$  est donc égale à celle de  $X$ . La formule donnant la variance  $\sigma_S$  de la somme d'un nombre aléatoire de variables aléatoire est définie comme  $\sigma_S = \langle k \rangle \sigma_V^2 + \langle k \rangle^2 \sigma_k^2$ . Celle donnant la variance d'une fonction de variable aléatoire  $Y = g(X)$  est définie par  $\sigma_Y^2 = |dg/dX|^2 * \sigma_X^2$ . Ces deux formules associées permettent d'obtenir l'équation définissant la variance de l'instant de PA comme suit :

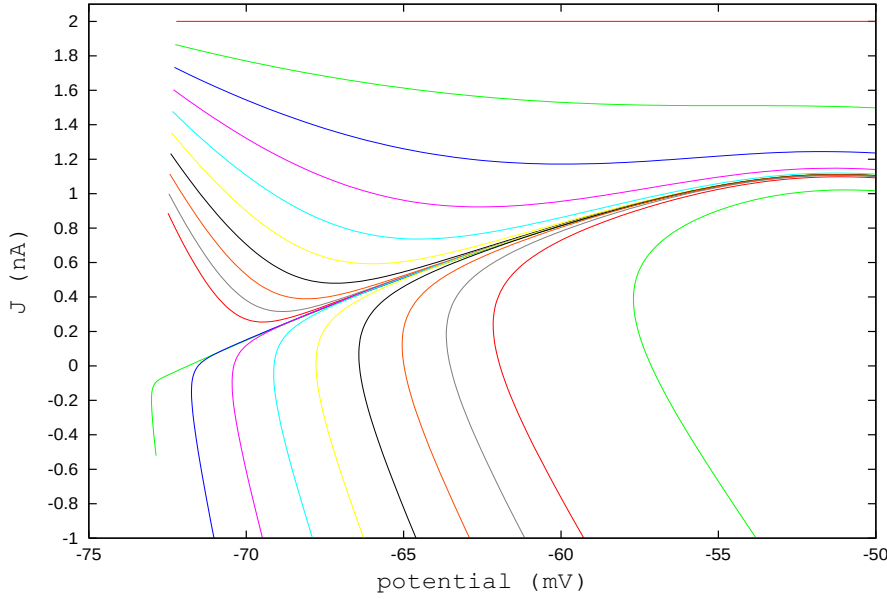


FIG. 3.12 – Présentation des trajectoires du modèle de mitrale utilisé lorsqu'il reçoit un événement synaptique inhibiteur de type simple exponentielle et d'amplitude variable. Pour faciliter la lecture, la dimension du courant d'adaptation n'est pas présentée dans ce diagramme de phase.

$$\sigma_T^2 \approx \frac{1}{\langle k \rangle} (\sigma_t^2 + \tau^2 \frac{\sigma_k^2}{\langle k \rangle}) \quad (3.6)$$

où  $\sigma_T$  est l'écart type dans le temps d'émission d'un PA pour un neurone recevant une inhibition synaptique de  $\langle k \rangle \pm \sigma_k$  événements synaptiques temporellement répartis avec un écart type de  $\sigma_t$ , chaque événement étant représenté par une simple exponentielle décroissante de constante de temps  $\tau$ . Dans des conditions où les neurones sont activés par un courant injecté, où le nombre d'événements synaptiques inhibiteurs est rigoureusement contrôlé et où ceux-ci sont de simples exponentielles, les résultats numériques obtenus avec un modèle de neurones type I correspondent très bien avec l'approximation donnée equ. 3.6 (voir fig. 3.13 A et B).

Ces études montrent que quel que soit l'état antérieur d'un neurone, et si celui-ci reçoit une quantité d'événements synaptiques inhibiteurs suffisante, son activité ultérieure sera uniquement issue de l'excitation qu'il reçoit ainsi que de la répartition des événements synaptiques inhibiteurs. L'information concernant l'état initial du neurone est perdue. Plus le nombre d'événements inhibiteurs reçus est important, moins les vagues de PA présenteront une fluctuation d'une oscillation à l'autre. Ceci a déjà été observé dans un modèle de bulbe olfactif mais sans s'appuyer sur un résultat théorique (voir [David, 2007]). Par contre, si le nombre d'événements reçus est faible, l'inhibition se comportera plutôt comme un bruit. Ceci explique pourquoi la cohérence augmente avec la densité de connexion en figure 3.5.

### 3.2.2 La reconnaissance des vagues de potentiels d'action

Ce réseau de neurones artificiels peut donc générer des vagues de potentiels d'action différentes et reproductibles pour chaque stimulation. Ce sont ces vagues qui portent l'information quant à la stimulation reçue. Le schéma de connectivité synaptique suit l'organisation suivante : un premier réseau de neurones où chaque cellule reçoit une excitation constante et bruitée est associé à une inhibition latérale indirecte qui génère un rythme dans la dynamique de cette population neuronale. Chaque neurone émet ou non des potentiels d'action au sein de chaque oscillation. Le codage utilisé est donc du même type que celui présenté dans l'article [Brody et Hopfield, 2003]. Cependant, la fréquence des oscillations engagées se rapprochent plus de la théorie exprimée dans [Fries et al., 2007].

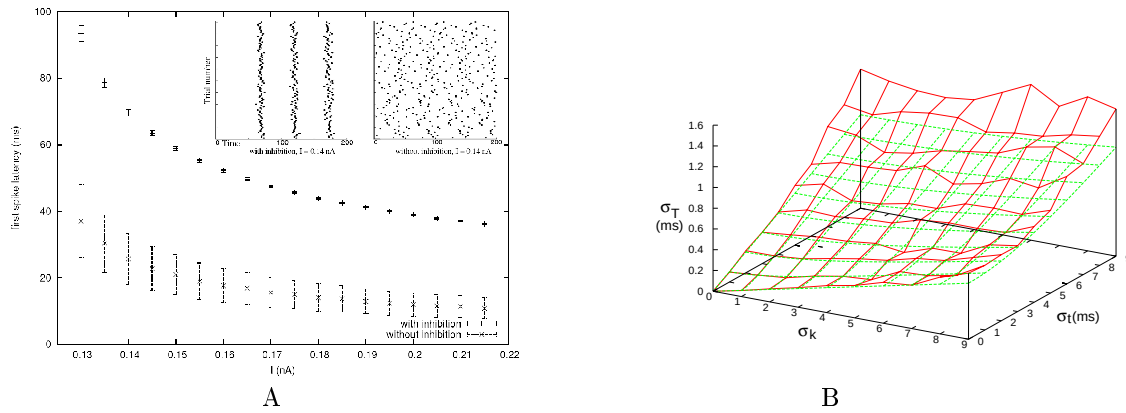


FIG. 3.13 – **A** : Figure présentant l'influence d'une inhibition stochastique sur le temps d'émission du premier PA au cours d'une oscillation d'un neurone de type I. Au temps  $t = 0$ , les neurones sont aléatoirement initialisés. En condition contrôle, le neurone ne reçoit qu'une excitation constante bruitée. En condition test, il reçoit également une bouffée d'événements synaptiques inhibiteurs. En haut sont incrustés deux sous-figures présentant les potentiels d'action des neurones ne recevant que l'excitation (à gauche) ou l'activité de ces mêmes neurones recevant une excitation et une inhibition (à droite). Image tirée de [Ambard et Martinez, 2006]. **B** : Figure présentant la comparaison entre les prédictions théoriques (en pointillés) et les résultats obtenus par calcul (en traits pleins) sur un neurone de type I et pour des événements inhibiteurs ayant une constante de temps de  $\tau = 6ms$  concernant la précision du temps d'émission des potentiels d'action. Image tirée de [Ambard et Martinez, 2006].

Il reste aux réseaux recevant l'information efférente à la discriminer afin de reconnaître et d'identifier l'odorant responsable de cette activité. Les processus réalisés par le système nerveux afin de reconnaître une information transmise ainsi que le mécanisme d'identification sont encore le sujet de nombreux débats. Cette question soulève le problème de l'apprentissage, de la mémorisation et de l'identification au sein des réseaux de neurones impulsifs. L'idée générale dominante en ce domaine est que l'apprentissage se fait par la modification des interactions synaptiques entre neurones, que la mémoire est constituée par l'état de ces interactions synaptiques à un moment donné. Le processus d'identification serait la capacité de ces interactions à conduire le réseau dans un état particulier en fonction de ses entrées.

### Une méthode d'apprentissage : le “Tempotron”

Différentes méthodes d'apprentissage permettent de détecter des caractéristiques importantes au sein d'un encodage par vagues de potentiels d'action générés par une population. Ces mécanismes d'apprentissage peuvent être classés selon qu'ils nécessitent ou non une injection de connaissances concernant le problème à résoudre. Un apprentissage par renforcement nécessite l'injection d'une “récompense” envoyée par l'environnement au réseau quand celui-ci réalise une opération qui va dans le sens du problème à résoudre. L'environnement enverra un signal d'erreur quand le réseau n'atteint pas le comportement requis. L'apprentissage sans injection de connaissances est, au contraire, issu de mécanismes locaux guidant le réseau vers un état dans lequel l'activité des cellules opère une activité calculatoire comme la détection de cohérences dans des séquences de PA [Perrinet et Samuelides, 2002]. Ce type de mécanisme local est souvent associé à un mécanisme hebbien favorisant la corrélation temporelle entre les PA pré-synaptiques et ceux post-synaptiques [Gerstner et Kistler, 2002].

Le mécanisme d'apprentissage utilisé dans ce modèle est issu des travaux présentés dans l'article [Gütig et Sompolinsky, 2006]. C'est un apprentissage par renforcement qui étend le fonctionnement de l'algorithme nommé “perceptron” à des neurones impulsifs. Il permet de modifier des interactions synaptiques entre neurones afin de retrouver des états préalablement appris. Le choix de cette méthode n'est

pas principalement guidé par ses caractéristiques bio-vraisemblables mais plus par sa simplicité (mécanisme de descente de gradient pour fixer les poids synaptiques) et son efficacité (convergence du processus vers une séparation linéaire de l'espace d'entrées). Son utilisation permet de donner une estimation de la reproductibilité du code neuronal suite à la stimulation du réseau par une odeur et fournit ainsi un témoignage des capacités d'encodage de l'information du système étudié. Cette tâche est réalisée par une seconde population de neurones où chacun possède des connexions synaptiques avec tous les neurones de la première couche qui émet les vagues de PA. Les poids synaptiques entre ces deux populations sont ajustés afin de reconnaître certaines formes d'activation. L'information reçue par un neurone de la seconde couche est constituée par une séquence d'événements synaptiques issus de PA provenant des différentes cellules auxquelles il est connecté. Dans ce modèle, les potentiels membranaires des neurones de la seconde couche sont modélisés par l'équation suivante :

$$V(t) = V_{rest} + \sum_{i=1}^N A_i \cdot PSP(t - T_i) \quad (3.7)$$

Cette expression considère que la réception d'une somme de courants synaptiques stéréotypés se traduit comme une somme de variations unitaires au niveau du potentiel membranaire. La variation de potentiel produite par un événement synaptique est appelée un potentiel post-synaptique (PSP pour post-synaptic potential).  $V(t)$  est le potentiel du neurone,  $V_{rest}$  est le potentiel de repos du neurone,  $N$  est le nombre des événements synaptiques reçus,  $A_i$  est l'amplitude du  $i^{eme}$  événement (paramètre équivalent au poids synaptique dans le perceptron),  $PSP(t - T_i)$  définit la forme de la variation du potentiel causée par la réception au temps  $T_i$  du  $i^{eme}$  événement. Cette variation est définie comme une double exponentielle. Dans ce modèle, l'apparition d'un PA est réalisée par le franchissement d'un potentiel seuil  $V_{th}$ .

Dans la perspective de reconnaissance du signal envoyé par les neurones du bulbe olfactif, un neurone de la seconde couche doit répondre (donc émettre au moins un PA) aux vagues de PA qui correspondent à une certaine stimulation odorante. Le système doit donc régler les poids synaptiques de chaque synapse afin qu'un neurone réponde à certaines vagues de PA et pas à d'autres. Ceci se traduit de la manière suivante :

$$\text{test 1 : si } V \in O \text{ alors } MAX(V(t)) \geq V_{th} \quad (3.8)$$

$$\text{test 2 : si } V \notin O \text{ alors } MAX(V(t)) < V_{th} \quad (3.9)$$

où  $O$  est l'ensemble des vagues de PA correspondant à une odeur,  $V$  est une de ces vagues. Géométriquement, si chacun de ces PA active une seule synapse et que l'on se place dans un espace à  $N$  dimensions (chacune étant constituée par l'une des  $N$  synapses), trouver l'ensemble des poids synaptiques  $A_i$  satisfaisant les critères des équations 3.8 et 3.9 revient à trouver l'équation d'un hyperplan séparant cet espace en deux (voir fig.3.14). Dans l'un de ces sous-espaces (celui défini par l'équation 3.8) ne doivent figurer que des points issus de l'ensemble  $O$ . La séparation produite par un neurone de ce type est donc linéaire dans le plan des potentiels post-synaptiques (PPS).

Les poids sont tout d'abord initialisés aléatoirement avant d'être modifiés par une descente de gradient indiquant si le neurone doit émettre un potentiel d'action ou non (voir [Gütig et Sompolinsky, 2006]). Pour cela, les tests equ.3.8 et equ.3.9 sont effectués. Pour chaque vague de PA à laquelle le neurone doit répondre, si le test 1 est positif les poids ne sont pas changés. Par contre, si le test s'avère négatif, les poids synaptiques sont modifiés afin de favoriser le dépassement du seuil  $V_{th}$  (cas **A**). Le test 2 est réalisé avec les vagues de PA pour lesquelles le neurone ne doit pas répondre. Si la condition 2 est remplie ( $MAX(V(t)) < V_{th}$ ), les poids synaptiques ne sont pas modifiés. Si elle ne l'est pas, les poids sont modifiés afin de diminuer la propension du neurone à dépasser son seuil (cas **B**).



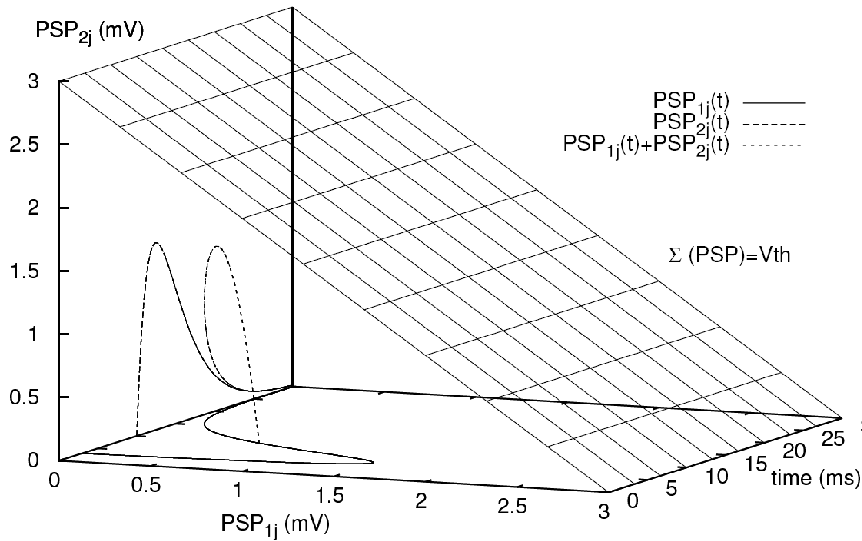


FIG. 3.14 – Illustration de la réception de deux événements synaptiques  $PSP_{1j}$  et  $PSP_{2j}$ . Le neurone possède un seuil présenté comme un plan, au-dessus duquel il émet un PA. Image tirée de [Ambard et al., 2008].

La méthode de modification des poids synaptiques que ce soit pour les cas **A** ou **B** est dépendante du temps  $t_{MAX}$  correspondant au temps du maximum du potentiel membranaire  $MAX(V(t))$ . Dans ces deux cas, on recherche quels sont les potentiels post-synaptiques qui ont le plus d'influence dans l'atteinte par le potentiel de son maximum. Pour cela, on calcule pour chaque PSP la fonction  $F(t_{max})_i = PSP(t_{MAX} - T_i)$  où  $T_i$  est le temps d'arrivée du  $i^{eme}$  PSP. Pour le cas A (resp. B), la valeur  $V_{th}$  étant le seuil à atteindre (resp. ne pas atteindre), les amplitudes  $A_i$  des différents événements sont augmentées d'une valeur  $\delta A_i = \alpha \cdot F(t_{max})_i$ .  $\alpha$  est appelé le coefficient d'apprentissage, il est positif dans le cas **A** et négatif dans le cas **B**. Sa valeur algébrique définit le taux de modification maximale du poids synaptique au cours d'une itération.

L'apprentissage est stoppé lorsque les vagues de potentiels d'action servant à l'apprentissage ont bien été apprises, c-à-d que le processus d'apprentissage ne s'opère plus puisque tous les tests sont réalisés avec succès. Il peut arriver que les activités synaptiques concomitantes à deux vagues de potentiels d'action appartenant à différentes odeurs ne soient pas linéairement séparables. Dans ce cas le système ne peut pas avoir une réussite totale à l'apprentissage puisqu'il persistera toujours au moins une vague de potentiels d'action mal classée. Lorsque l'apprentissage est satisfaisant, les poids synaptiques ne sont plus modifiés. Ceux-ci constituent alors à eux seuls toute la connaissance concernant le problème à résoudre.

Le système est ensuite appliqué sur une séquence de potentiels d'action afin de déterminer si dans celle-ci se trouvent certaines sous-séquences proches de celles préalablement apprises. La séquence de PA produite par la première population constitue l'entrée de la seconde couche produisant une succession d'événements synaptiques. Quand cette succession se rapproche suffisamment de l'une apprise par un neurone, celui-ci s'active générant alors le signal qu'une odeur a été reconnue.

### Application du mécanisme de reconnaissance sur le modèle de bulbe olfactif

L'ensemble d'apprentissage, utilisé avec la méthode de reconnaissance de vagues de PA expliquée dans la section précédente, est constitué de 10 vagues de potentiels d'action pour 10 stimulations différentes. Lors de cet apprentissage les poids synaptiques devront donc être modifiés afin de classer ces 100 vagues de PA en 10 catégories. Chaque neurone du tempotron étant responsable de la reconnaissance d'une seule catégorie, la population sur laquelle est appliqué le mécanisme de plasticité synaptique est donc constituée de 10 neurones. Il y a 2 taux d'erreurs associés à cet ensemble d'apprentissage. Le taux d'erreur de type 1 ( $E_1$ ) est défini comme le pourcentage de faux-positifs, c-à-d de nombre de fois où le neurone répond à tort divisé par le nombre total de fois où le neurone doit répondre. Inversement, le taux d'erreur de type

2 ( $E_2$ ) est défini comme le pourcentage de faux-négatifs.

Des vagues de PA, autres que celles servant à l'apprentissage, sont construites afin d'évaluer les performances du système en généralisation. Ces nouvelles vagues sont réparties en trois ensembles de test. Le premier est constitué de vagues de PA issues des mêmes stimulations que celles utilisées pour l'ensemble d'apprentissage. Il permet d'évaluer les capacités du système à reconnaître si l'activité des cellules mitrales correspond à une forme d'activation préalablement rencontrée. Les vagues de PA étant changeantes d'une oscillation à l'autre malgré une stimulation identique, le taux de réussite envers ce test est une mesure de la reproductibilité et de la spécificité d'une vague de PA par rapport à sa stimulation. Les taux d'erreur  $E_3$  et  $E_4$  sont calculés de la même manière que, respectivement,  $E_1$  et  $E_2$ .

Le second ensemble de test est constitué de vagues de PA issues de stimulations différentes de celles de l'ensemble d'apprentissage. Il permet d'évaluer la capacité du système à différencier une odeur apprise d'une odeur nouvelle. Le réseau est sensé n'émettre aucune réponse envers ces vagues de PA même si cette consigne ne lui a jamais été transmise pendant la phase d'apprentissage. Le taux d'erreur  $E_5$  correspond au pourcentage de faux-positifs sur cet ensemble de test.

Le troisième et dernier ensemble est réalisé à partir de stimulations activant les mêmes neurones que ceux activés dans l'ensemble d'apprentissage mais avec une intensité différente. Les nouvelles stimulations créées sont réalisées par des permutations entre les excitations des neurones actifs (émettant des PA lors des oscillations). Ce dernier ensemble de test permet de s'assurer que le système de décodage du tempotron ne repose pas uniquement sur l'identité des neurones actifs mais également sur les latences de potentiels d'action au sein des vagues émises. Le taux d'erreur  $E_6$  correspond au pourcentage de faux-positifs sur ce dernier ensemble.

Ces erreurs sont estimées pour deux réseaux différents. Le premier  $R_1$  est plus faiblement connecté ( $C_{mg} = 0.2$ ,  $C_{gm} = 0.05$ ) que le second  $R_2$  ( $C_{mg} = 0.2$ ,  $C_{gm} = 0.15$ ). Les mêmes stimulations sont utilisées pour obtenir les différentes vagues de PA des différents ensembles. La dynamique du premier réseau provoque différentes vagues de PA entrecoupées d'une réception stochastique d'événements synaptiques inhibiteurs ayant les caractéristiques moyennes suivantes :  $\langle k \rangle = 48$ ,  $\sigma_k = 7$  et  $\sigma_t = 2.26ms$ . En ce qui concerne le second réseau, cette distribution stochastique a les caractéristiques suivantes :  $\langle k \rangle = 139$ ,  $\sigma_k = 10.7$  et  $\sigma_t = 2.26$ . Selon l'approximation théorique donnée par l'équation 3.6, le réseau faiblement connecté  $R_1$  va générer des vagues de PA dont la variance sera 3 fois plus grande au cours des oscillations (la variance temporelle théorique des latences étant de  $\sigma_T = 0.63ms$  pour  $R_1$  et de  $\sigma_T = 0.18ms$  pour  $R_2$ ; un événement synaptique étant considéré comme une simple exponentielle de constante de temps  $5ms$  pour l'application de la formule). Cette plus grande variabilité est susceptible d'accroître la difficulté rencontrée par les systèmes neuronaux ultérieurs pour reconnaître différentes vagues comme résultantes de la même stimulation.

Ce comportement est confirmé par les résultats présentés dans les tableaux 3.1 et 3.2. Quelle que soit la connectivité utilisée, la méthode d'apprentissage est suffisamment performante pour catégoriser d'une très bonne manière les vagues de PA constituant l'ensemble d'apprentissage (après 100 apprentissages). Les résultats sont de  $E_1 = 0$  et  $E_2 = 0$  pour  $R_2$  (classement exact) et  $E_1 = 0.01$  et  $E_2 = 0.0011$  pour  $R_1$  (voir tableau 3.1). Ces faibles taux s'expliquent par la facilité de séparer linéairement un faible nombre d'exemples (100 vagues de PA) dans un espace de grande dimension (100 synapses afférentes).

Par contre dans le tableau 3.2, on voit que les taux d'erreur  $E_3$  et  $E_4$  sont respectivement 8 fois et 6 fois plus importants pour  $R_1$  que pour  $R_2$ . Pour  $R_1$ , les événements synaptiques inhibiteurs étant moins nombreux, la variabilité des vagues de PA est plus importante. Ainsi, les vagues du second ensemble de test (celui issu de la même stimulation que les vagues d'apprentissage) s'écartent plus de celles apprises pour  $R_1$  que pour  $R_2$ . Ces vagues ont donc plus tendance à franchir l'hyperplan défini par les poids synaptiques d'un neurone du tempotron lors de l'apprentissage.

Bien que plus important eux-aussi, les taux d'erreur  $E_5$  et  $E_6$  restent du même ordre de grandeur pour les deux réseaux avec un facteur multiplicatif de  $R_1$  comparé à  $R_2$  inférieur à 2. Les deux réseaux ont

donc la même tendance à répondre à des stimulations qu'ils n'ont jamais rencontrées dans leur ensemble d'apprentissage. Celles-ci restent toutefois inférieures à 13% (voir tableau 3.2).

Ces différents résultats confortent les calculs théoriques prédisant que les capacités du bulbe olfactif à encoder l'information olfactive sous forme de vagues de PA robustes au cours des oscillations  $\gamma$  dépendent du taux de connectivité entre les cellules mitrales et les cellules granulaires.

TAB. 3.1 – Tableau présentant la comparaison des taux d'erreurs en apprentissage dans la reconnaissance des vagues de PA émises par deux réseaux  $R_1$  et  $R_2$ .  $R_2$  a une connectivité trois fois plus dense que celle de  $R_1$ .

|       | $E_1(\%)$ | $E_2(\%)$ |
|-------|-----------|-----------|
| $R_1$ | 1         | 0.11      |
| $R_2$ | 0         | 0         |

TAB. 3.2 – Tableau présentant la comparaison des taux d'erreurs en généralisation dans la reconnaissance des vagues de PA émises par deux réseaux  $R_1$  et  $R_2$ .  $R_2$  a une connectivité trois fois plus dense que celle de  $R_1$ .

|       | $E_3(\%)$ | $E_4(\%)$ | $E_5(\%)$ | $E_6(\%)$ |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| $R_1$ | 24        | 19        | 8.1       | 12.5      |
| $R_2$ | 3         | 3         | 7.3       | 6.8       |

Les figures 3.15 et 3.16 sont des illustrations de la différence de la capacité d'encodage du réseau selon sa connectivité. Les deux réseaux précédents  $R_1$  et  $R_2$  sont excités par 10 stimulations différentes successives, chacune durant 100ms. Ces dix stimulations proviennent du premier ensemble de test. Ces vagues de PA ne sont donc pas identiques à celles apprises tout en étant issues des mêmes stimulations. Pour chaque vague de PA, un seul neurone doit s'activer, une vague de la  $k^{eme}$  stimulation devant activer le  $k^{eme}$  neurone du tempotron. Sur chacune de ces deux figures, on voit de bas en haut : un code couleur représentant les différentes stimulations appliquées sur les cellules mitrales au cours du temps, les croix rouges représentent les instants d'émission des potentiels d'action des cellules mitrales suite à l'excitation par les différentes stimulations, les croix bleues et les carrés verts représentent les instants d'émission de potentiels d'actions des cellules du Tempotron en charge de la reconnaissance des vagues de PA des cellules mitrales. Les carrés verts représentent des bonnes réponses (le bon neurone a émis un PA à un bon moment) et les croix bleues les mauvaises réponses (un mauvais neurone a émis un PA à un mauvais moment).

On voit que pour  $R_1$ , les cellules du tempotron (responsables de la reconnaissance des vagues de PA) produisent 34 bonnes réponses et 13 mauvaises alors que  $R_2$  produit 37 bonnes réponses et 3 mauvaises. Il est donc plus facile aux cellules responsables du décodage de l'information de distinguer les vagues de PA quand la connectivité du réseau neuronal du bulbe olfactif est plus forte.

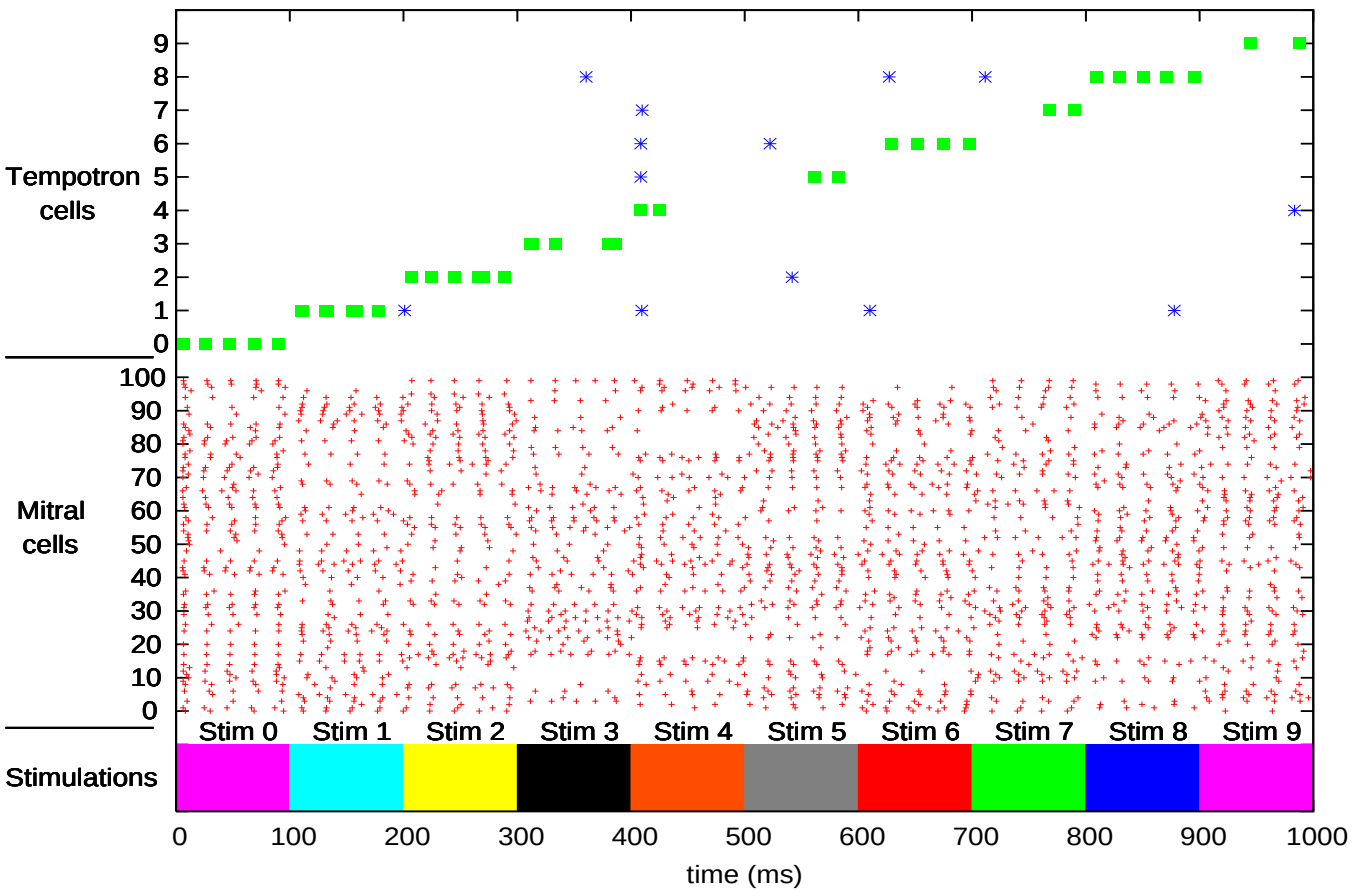


FIG. 3.15 – Figure présentant la réaction d'un modèle de bulbe olfactif (réseau  $R_1$ ) avec une connexion entre les cellules mitrales et les cellules granulaires définie par les paramètres suivants :  $C_{mg} = 0.2$ ,  $C_{gm} = 0.05$ . En regardant la figure de face, on voit de bas en haut de l'axe des ordonnées : un code couleur présentant les dix stimulations différentes et successives au cours du temps ; les potentiels d'action des 100 cellules mitrales (croix rouges) ; les potentiels d'action des cellules du tempotron sensées reconnaître les différentes vagues de PA des cellules mitrales. Les croix bleues sont des mauvaises réponses, les carrés verts en sont des bonnes.

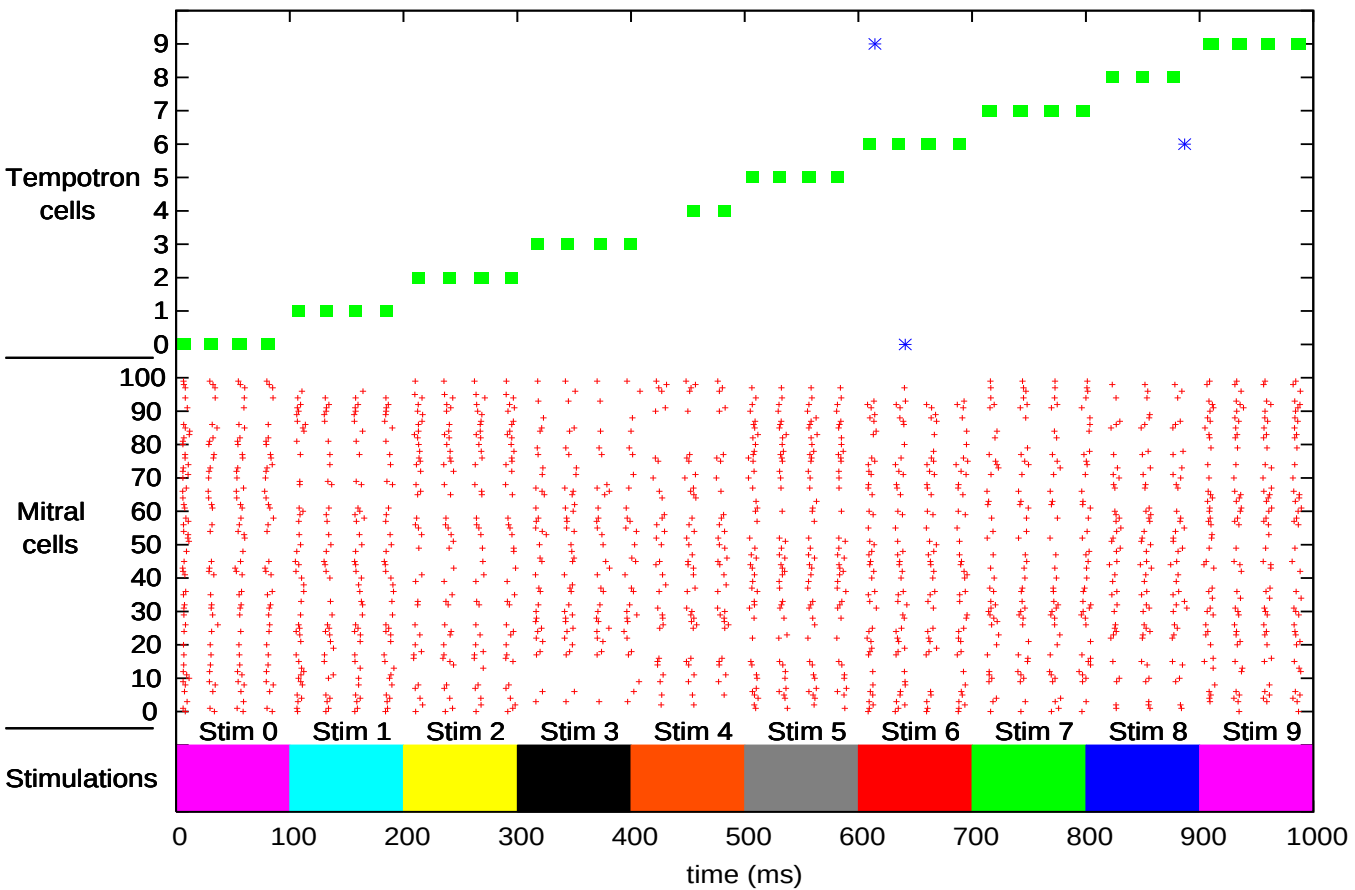


FIG. 3.16 – Figure présentant la réaction d'un modèle de bulbe olfactif (réseau  $R_2$ ) avec une connexion entre les cellules mitrales et les cellules granulaires définie par les paramètres suivants :  $C_{mg} = 0.2$ ,  $C_{gm} = 0.15$ . En regardant la figure de face, on voit de bas en haut de l'axe des ordonnées : un code couleur présentant les dix stimulations différentes et successives au cours du temps ; les potentiels d'action des 100 cellules mitrales (croix rouges) ; les potentiels d'action des cellules du tempotron sensées reconnaître les différentes vagues de PA des cellules mitrales. Les croix bleues sont des mauvaises réponses, les carrés verts en sont des bonnes.

### 3.2.3 L'influence d'une connectivité synaptique hétérogène

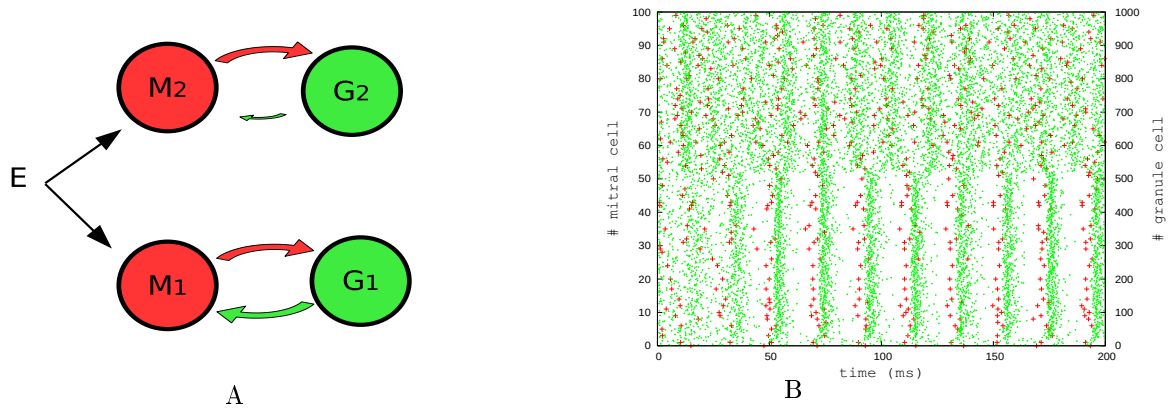


FIG. 3.17 – Figures illustrant la nécessité d'une connexion assez forte entre une sous-population de cellules mitrales et une sous-population de cellules granulaires pour atteindre une activité oscillante. **A** : Présentation du schéma de connexion entre les sous-populations. Chacune des deux sous-populations de cellules mitrales  $M_1$  et  $M_2$  reçoit une même excitation  $E$ . Elles ont chacune des projections synaptiques excitatrices (flèches rouges) vers une sous-population de cellules granulaires ( $G_1$  pour  $M_1$  et  $G_2$  pour  $M_2$ ). Chacune des sous-populations de cellules granulaires réalise des connexions synaptiques inhibitrices (flèches vertes) vers une sous-population de cellules mitrales ( $M_1$  pour  $G_1$  et  $M_2$  pour  $G_2$ ). Les connexions inhibitrices de la sous-population  $G_2$  vers  $M_2$  ne sont pas assez denses pour permettre une activité périodique. Elles le sont entre  $G_1$  et  $M_1$ . **B** : Présentation de l'activité des deux sous-populations de cellules mitrales  $M_1$  (cellules 0-49) et  $M_2$  (cellules 50-99) ainsi que l'activité des deux sous-populations de cellules granulaires  $G_1$  (cellules 0-499) et  $G_2$  (cellules 500-1000). Les PA des cellules mitrales sont présentés avec des croix rouges, ceux des cellules granulaires avec des points verts.

Le fait que les cellules mitrales du réseau du bulbe olfactif ne présentent pas toutes une activité phasée (voir section 2.2.3) prouve une hétérogénéité dans leurs comportements. Même si le réseau présente en son sein une activité phasée, certaines cellules ne suivent pas ce comportement. Ces cellules non-phasées reçoivent une inhibition synaptique pas ou peu phasée (voir section 2.4.3). Les cellules ne reçoivent donc pas toutes la même inhibition au cours des oscillations. Ceci suggère que la connectivité entre cellules mitrales et cellules granulaires puisse être hétérogène au sein du réseau. Il y aurait dans ce cas des ensembles de cellules mitrales plus ou moins interconnectées via les cellules granulaires.

La figure 3.17.A. montre un schéma de connectivité de deux sous-réseaux, chacun composé de deux sous-populations l'une excitatrice et l'autre inhibitrice. Le premier sous-réseau est composé de deux premières sous-populations composées pour l'une ( $M_1$ ) de 50 cellules mitrales (cellules mitrales 0-49) et pour l'autre ( $G_1$ ) de 500 cellules granulaires (cellules granulaires 0-499). Ces deux sous-populations possèdent une forte densité de connectivité ( $C_{mg} = 0.15$ ,  $C_{gm} = 0.15$ ). Deux autres sous-populations ( $M_2$  et  $G_2$ ) forment un second sous-réseau et ont une densité plus faible de d'inter-connexions synaptiques ( $C_{mg} = 0.15$ ,  $C_{gm} = 0.05$ ).  $M_2$  reçoit exactement la même excitation que  $M_1$ . Toutes les cellules du réseau sont initialisées à un potentiel membranaire aléatoire entre  $-70$  et  $-50$  mV.

La figure 3.17.B illustre la propension des cellules mitrales à produire des vagues de potentiels d'action stables selon qu'elles appartiennent à l'un ou à l'autre des sous-réseaux. On voit que  $M_2$  (cellules mitrales 50-99) ne parvient pas à générer une activité oscillante. Au contraire,  $M_1$  génère, à partir d'une activité de départ non oscillante, des vagues de PA relativement stables au cours des oscillations grâce à sa forte connectivité avec  $G_1$ . Ainsi, plus un groupe de cellules mitrales est interconnecté par des cellules granulaires plus il a tendance à générer une activité oscillante. Cette différence de comportement s'explique par le fait qu'une faible connectivité engendre la réception d'un faible nombre d'événements inhibiteurs. L'équation 3.6 de la section 3.2.1 indique que la précision du moment d'apparition d'un PA au sein

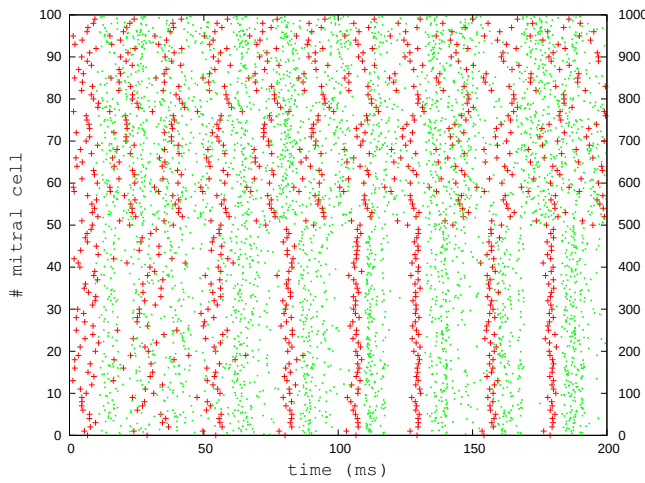


FIG. 3.18 – Présentation de l'activité des deux sous-populations de cellules mitrales  $M_1$  (cellules 0-49) et  $M_2$  (cellules 50-99) et de l'activité des deux sous-populations de cellules granulaires  $G_1$  (0-499) et  $G_2$  (500-999). Toutes les cellules mitrales reçoivent la même conductance excitatrice  $g$  constante. Les potentiels membranaires des cellules sont initialisés aléatoirement. Les PA des cellules mitrales sont présentés avec des croix rouges, ceux des cellules granulaires avec des points verts.

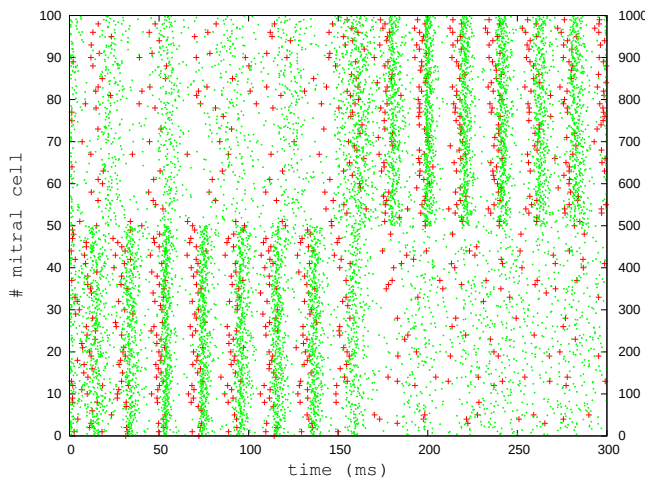


FIG. 3.19 – Figure présentant l'activité de deux sous-populations (0-49 et 50-99) de cellules mitrales (croix rouge) et deux sous-population (0-499 et 500-999) de cellules granulaires (points verts). Un premier stimulus est présenté entre  $t = 0ms$  et  $t = 150ms$  et un second entre  $t = 150ms$  et  $t = 300ms$ .

d'oscillations s'accroît avec le nombre d'événements inhibiteurs reçus. Si ce nombre est trop faible, la latence des PA varie beaucoup et l'altération engendrée empêche l'apparition d'un comportement oscillant.

Dans le cas où chacune des cellules des deux sous-populations de mitrales reçoit une excitation constante et identique, la précision dans la latence des PA se traduit par des PA synchrones (survenant au même moment). On obtient alors sur la figure 3.18, un codage semblable à celui observé dans [Martinez et Montejo, 2008], où l'état stable du réseau est une sous-population de cellules mitrales dont l'activité est synchrone. Dans ce type d'activité, le degré de synchronie d'un PA est dépendant du nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus [Martinez, 2005]. Si une cellule mitrale reçoit un nombre plus faible d'événements comparativement à ce que reçoivent les autres cellules en moyenne, elle émettra un PA avant celles-ci puisqu'elle est moins inhibée. A l'inverse, si ce nombre est plus important que la moyenne, la cellule émettra un PA plus tardivement.

Imaginons que suite au développement du réseau biologique, un certain nombre de cellules mitrales s'activant pour une odeur particulière soient connectées entre elles par une inhibition latérale indirecte dense. Imaginons encore qu'elles soient stimulées par un odorant associé à d'autres stimuli olfactifs dont l'activité brouille le signal. Lors de l'activation du réseau, la connectivité hétérogène va définir un sous-ensemble de cellules mitrales cohérentes parmi toutes celles activées par le stimulus odorant. Les autres cellules n'ayant pas cette capacité oscillatoire produisent des PA qui surviennent à des moments indépendants des oscillations. Si le décodage du code neuronal en aval du bulbe olfactif est basé sur l'étude des vagues de PA émises, le fait que ces PA perturbateurs (ceux non phasés) n'arrivent pas toujours au

même moment au sein de l'oscillation facilite le décodage puisque seule l'activité issue de la population phasée sera reproductible au cours des oscillations. Dans ce cas, l'information est donc transmise par un sous-ensemble de cellules mitrales qui acquièrent une activité cohérente.

Ce mécanisme de codage est illustré sur la figure 3.19. Dans celle-ci, un réseau semblable à celui présenté sur la figure 3.17 (à la différence près que la connexion entre  $M_2$  et  $G_2$  est à présent suffisante pour générer des oscillations) est successivement stimulé par deux odorants. Le premier arrive au temps  $t = 0ms$  et stimule préférentiellement les cellules de la sous-population  $M_1$  pendant  $150ms$ . A l'instant  $t = 150ms$ , l'odorant change. Le premier stimulus disparaît et le nouveau stimulus active préférentiellement les cellules de la sous-population  $M_2$ . On voit que le premier stimulus génère une activité phasée du sous-ensemble  $M_1$  alors que  $M_2$  garde une activité aléatoire. Le second odorant réalise le contraire en générant une activité phasée seulement pour  $M_2$ . Lors de la présentation du second stimulus,  $M_1$  retourne à une activité non oscillante puisque le premier odorant sur lequel elle réagit disparaît.  $M_1$  ne reçoit alors plus qu'une faible excitation insuffisante pour générer des oscillations. Chaque stimulation engendre donc son propre ensemble de cellules mitrales phasées. Le codage est ici réalisé par un sous-groupe de cellules mitrales dont l'activité rentre en oscillation.

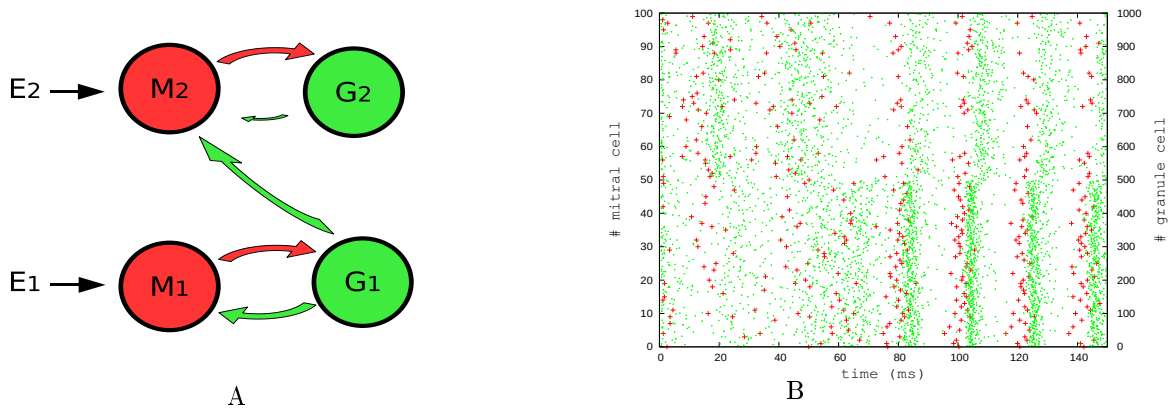


FIG. 3.20 – **A** : Présentation du schéma de connexion entre 4 sous-populations neuronales. Chacune des deux sous-populations de cellules mitrales  $M_1$  et  $M_2$  reçoit une excitation différente,  $E_1$  pour  $M_1$  et  $E_2$  pour  $M_2$ . Elles ont chacune des projections synaptiques excitatrices (flèches rouges) vers une sous-population de cellules granulaires ( $G_1$  pour  $M_1$  et  $G_2$  pour  $M_2$ ). Chacune des sous-populations de cellules granulaires réalise des connexions synaptiques inhibitrices (flèches vertes) vers une sous-population de cellules mitrales ( $M_1$  pour  $G_1$  et  $M_2$  pour  $G_2$ ). Les connexions inhibitrices de la sous-population  $G_2$  vers  $M_2$  ne sont pas assez denses pour permettre une activité périodique. Elles le sont entre  $G_1$  et  $M_1$ . **B** : Présentation de l'activité des deux sous-populations de cellules mitrales,  $M_1$  (cellules 0-49) et  $M_2$  (cellules 50-99), ainsi que l'activité des deux sous-populations de cellules granulaires  $G_1$  (cellules 0-499) et  $G_2$  (cellules 500-999).

Une sous-population de cellules mitrales qui rentre en oscillation peut générer un code robuste sur un ensemble plus large de cellules mitrales que celui responsable de l'oscillation. Il suffit pour cela qu'elle dispose d'un réseau d'inhibition latérale indirecte qui influence d'autres sous-populations de cellules mitrales. Un schéma de connectivité correspondant à ce phénomène est présenté sur la figure 3.20.A.  $M_1$  et  $G_1$  ont une connectivité réciproque suffisante pour enclencher une activité oscillante. Par contre  $M_2$  et  $G_2$  ne sont pas assez connectées pour une telle activité. La sous-population  $G_1$  possède des projections inhibitrices vers la sous population  $M_2$  comparables à celles allant vers  $M_1$ . L'activité résultante de ce réseau est visible sur la figure 3.20.B. Dans celle-ci, on voit que l'activité de  $M_2$  ne parvient pas à se synchroniser. Quand  $M_1$  s'active (le stimulus odorant est présenté à  $t = 70ms$ ), elle acquiert une activité oscillante. Grâce aux projections inhibitrices de  $G_1$  vers  $M_2$ , toutes les cellules mitrales actives, celles de la sous-population  $M_2$  aussi bien que celles de la sous-population  $M_1$ , acquièrent alors une activité oscillante. Une activité oscillante peut donc se propager entre sous-populations. Une même cellule mitrale



peut appartenir à plusieurs sous-réseaux pouvant rentrer en oscillation.

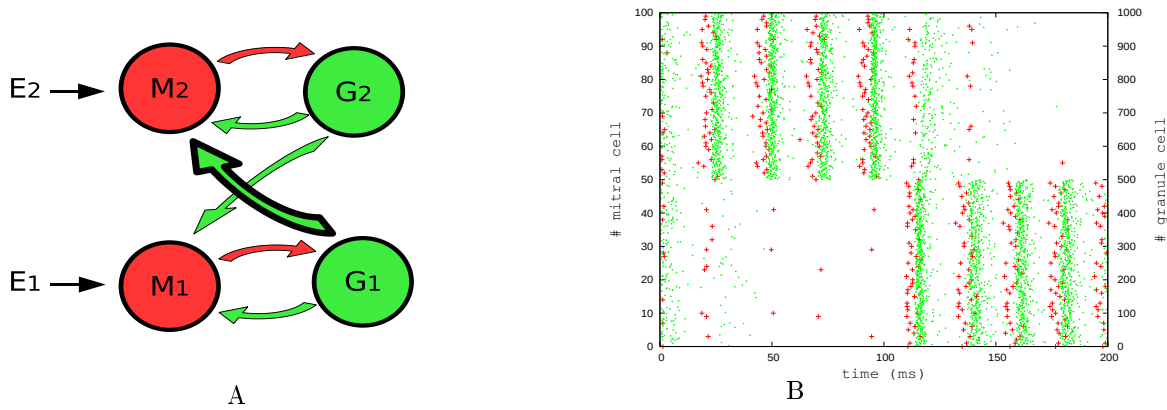


FIG. 3.21 – **A** : Présentation du schéma de connexion entre sous-populations neuronales. Chacune des deux sous-populations de cellules mitrales  $M_1$  et  $M_2$  reçoit une excitation différente,  $E_1$  pour  $M_1$  et  $E_2$  pour  $M_2$ . Elles ont chacune des projections synaptiques excitatrices (flèches rouges) vers une sous-population de cellules granulaires ( $M_1$  se connecte vers  $G_1$  et  $M_2$  se connecte vers  $G_2$ ). Chacune des sous-populations de cellules granulaires réalise des connexions synaptiques inhibitrices (flèches vertes) vers les deux sous-populations de cellules mitrales  $M_1$  et  $M_2$ . Les connexions inhibitrices de  $G_1$  vers  $M_2$  sont plus denses que celles entre  $G_2$  et  $M_1$ . **B** : Présentation de l'activité des deux sous-populations de cellules mitrales,  $M_1$  (cellules 0-49) et  $M_2$  (cellules 50-99), ainsi que l'activité des deux sous-populations de cellules granulaires  $G_1$  (cellules 0-499) et  $G_2$  (cellules 500-999). Les PA des cellules mitrales sont présentés avec des croix rouges, ceux des cellules granulaires avec de point verts.

L'activité inhibitrice entre sous-populations peut également servir de support à une compétition entre sous-réseaux. En effet, si l'activité inhibitrice d'une sous-population de cellules mitrales vers une autre sous-population est trop importante, les potentiels d'action de la sous-population inhibée peuvent disparaître.

Le schéma de connexions de ce genre de réseau est présenté sur la figure 3.21.A. Les deux sous-réseaux ( $M_1$ - $G_1$ ) et ( $M_2$ - $G_2$ ) sont connectés par des liaisons inhibitrices allant de la sous-population de cellules granulaires  $G_2$  vers la sous-population de cellules mitrales  $M_1$  et de la sous-population  $G_1$  vers la sous-population  $M_2$ . Chacun des sous-réseaux inhibe donc l'autre. La particularité de ces connexions inter-réseaux provient de leurs asymétries, la connectivité de  $G_1$  vers  $M_2$  étant plus forte que celle de  $G_2$  vers  $M_1$ . Le réseau acquiert alors une dynamique particulière (voir fig 3.21.B). Au départ (entre 0 et 100ms) seule la population  $M_2$  est activée par un odorant, ce qui génère une activité oscillante. Après 150ms, la stimulation de  $M_1$  augmente, ce qui lui permet de rentrer en oscillations et d'inhiber  $M_2$ . Dès lors,  $M_2$  s'activant moins (malgré le fait qu'elle reçoive toujours la même stimulation),  $G_2$  inhibe moins  $M_1$  qui s'active alors encore plus, inhibant donc  $M_2$  d'une manière plus prononcée lors de l'oscillation suivante. On se retrouve donc avec une sous-population de cellules qui, grâce à un schéma de connexions asymétrique, inhibe complètement et au fur et à mesure des oscillations une autre sous-population qui autrement aurait une activité oscillante.

En ce qui concerne le transfert d'information olfactive, ce type d'interaction est intéressante. Imaginons par exemple qu'un odorant  $O_A$  active 100 glomérules. Sur ces 100 glomérules, 50 peuvent être activés par un autre odorant  $O_B$ . Si les cellules mitrales spécifiques de  $O_A$  (celles connectées aux 50 glomérules spécifiques de  $O_A$ ) sont fortement connectées aux autres par une inhibition latérale indirecte, l'activation des 100 cellules mitrales au début de la réception de l'odorant va vite évoluer suite au mécanisme présenté fig. 3.21. Après un court laps de temps, seules les 50 cellules mitrales correspondant spécifiquement à  $O_A$  resteront actives, les autres étant trop inhibées. Ceci peut faciliter la reconnaissance de l'odeur  $O_A$  par rapport à  $O_B$  puisque plus aucune cellule en commun ne sera activée.

## Conclusion

Un réseau neuronal constitué d'une population de cellules mitrales excitatrices liée à une population de cellules granulaires inhibitrices permet de produire une activité cyclique. Cette activité encode l'excitation reçue par les cellules mitrales sous forme de vagues de potentiels d'action. La latence d'un potentiel d'action au sein de ces vagues dépend non seulement de l'excitation mais également de la distribution des événements synaptiques inhibiteurs reçus lors de l'oscillation précédente. Plus le nombre de ces événements est important, plus les vagues de PA obtenues en sortie du système sont reproductibles. Le taux de connectivité entre cellules mitrales et cellules granulaires définit le nombre d'événements reçus. Plus le réseau est fortement interconnecté plus une cellule mitrale reçoit de nombreux événements synaptiques et plus le code transmis sous forme de vagues de PA est reproductible lors des différentes oscillations. Les capacités d'encodage du bulbe olfactif semblent donc liées à sa densité de connexions constituant le mécanisme d'inhibition latérale indirecte réalisé par le couplage entre cellules mitrales et cellules granulaires. Ce couplage est probablement assez hétérogène pour permettre qu'au sein d'un même réseau, certaines cellules aient une activité phasée alors que d'autres non. Cette hétérogénéité est la source d'interactions entre cellules mitrales qui peuvent permettre un pré-traitement d'information améliorant la pertinence du code transmis par les cellules relais du bulbe olfactif.

## 3.3 Applications sur des capteurs de gaz

Les potentialités d'utilisation d'un système artificiel de reconnaissance d'odeurs sont très larges. Elles vont de la détection de molécules dangereuses telles que celles utilisées dans les explosifs ou les drogues, à la caractérisation du bouquet d'un vin fin. A ce propos, on peut d'ailleurs s'étonner de la relative pauvreté et de l'imprécision des termes de la langue courante permettant de qualifier une odeur. Alors que les qualificatifs utilisés pour décrire une couleur sont très nombreux et font largement consensus, la description verbale d'une odeur et malaisée mise à part dans certains secteurs spécialisés tels que l'œnologie ou la parfumerie. Peut-être qu'un appareil de mesure servant d'outil étalon permettrait le développement d'un vocable adéquat. Mais les systèmes artificiels ont encore des performances limitées. Dans cette partie nous illustrons les potentialités calculatoires d'une stratégie de codage d'information bio-inspirée se basant sur la transcription des sorties de capteurs de gaz artificiels en latences d'impulsions afin de constituer un nez artificiel permettant de reconnaître certains gaz.

### 3.3.1 Adaptation de l'algorithme

**Les capteurs** Un algorithme reprenant les caractéristiques du réseau précédent a été mis en place afin d'analyser les sorties fournies par des capteurs de gaz artificiels. Ces capteurs ont été réalisés par l'équipe "Smart Sensory Integrated Systems (S2IS)" qui est située à l'Université de Technologie de Hong-Kong et dont Amine Bermak est le responsable. Le Dr. Guo Bin a fabriqué ces capteurs durant sa thèse de doctorat. Ceux-ci se répartissent sur une matrice 4x4 (voir fig. 3.22). Le principe réactif de ces capteurs est à base d'oxyde d'étain (SnO). Chacun des 16 capteurs est issu d'un processus de fabrication différent. Lors de l'exposition du film réactif à un gaz, la résistance de chacun des 16 capteurs est modifiée de manière spécifique. La réaction, lente à des températures ambiantes, est favorisée en chauffant les capteurs à environ 300°C. La résistance d'un capteur est approximativement de quelques  $M\Omega$  en condition contrôle et peut être divisée d'un facteur 10 – 1000 quand le capteur réagit avec un gaz. Les enregistrements des réactions de ces capteurs ont été réalisés sur quatre gaz différents qui sont le di-hydrogène, l'éthanol, le monoxyde de carbone et le méthane. La réponse des capteurs est présentée sur la figure 3.23.

**L'organisation du système** La sortie des capteurs, variant en fonction de la nature du gaz et de sa concentration, permet de faire fluctuer un courant chargeant un système RC (résistance et capacité).

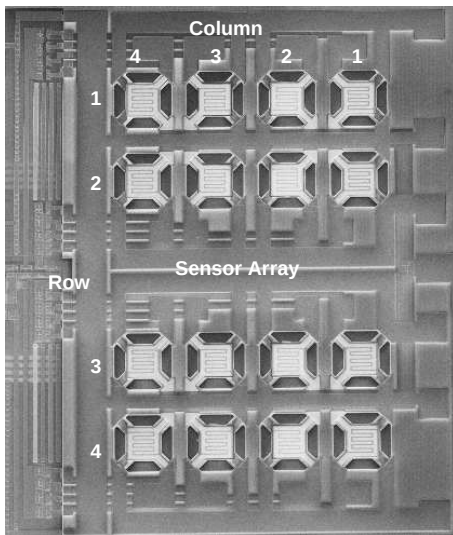


FIG. 3.22 – Photographie de la matrice des 16 capteurs de gaz. Image tirée de [Ambard et al., 2008].

Dans ce système, le courant issu des capteurs de gaz mime l'activation des récepteurs olfactifs. Ce système RC mime le comportement d'un modèle de neurone de type LIF (pour Leaky integrate-and-fire) (voir [Gerstner et Kistler, 2002]). Ce neurone représente alors les cellules mitrales reliées aux récepteurs olfactifs via les glomérules (voir section 1.2). Quand ce système atteint une valeur seuil un potentiel d'action (PA) se produit. Ce PA génère à son tour un événement synaptique qui impacte les neurones d'une seconde population. Celle-ci est responsable de la reconnaissance des odeurs. A intervalles réguliers, le système est remis artificiellement à son état de base, mimant ainsi la réception de barrage d'événements synaptiques inhibiteurs semblable à ce qui est présenté dans la partie 3.2. Ainsi, le codage se réalise en vagues de PA successives sachant que la vague de PA précédente n'influe pas sur la suivante. Le schéma global de ce système est présenté sur la figure 3.24. Un mécanisme d'apprentissage, spécialement développé pour les réseaux de neurones impulsionnels, nommé "Tempotron" [Gütig et Sompolinsky, 2006] permet de reconnaître les vagues de PA correspondant aux différents gaz à différentes concentrations. Les tests ont été réalisés avec quatre gaz différents associés chacun à un neurone de détection. Un unique neurone est responsable de la reconnaissance d'une odeur. La seconde population est donc composée de quatre neurones.

**Résultats** Un étalonnage du système réalisé pour chaque gaz à différentes concentrations permet d'obtenir différentes vagues de PA pour chaque odeur. Celles-ci servent de modèles au système d'apprentissage pour fixer les poids synaptiques afin de permettre aux quatre neurones de la seconde population de réagir chacun à différentes odeurs. Ces données constituent l'ensemble d'apprentissage. La concentration des odeurs transforme la vague de PA. Le neurone responsable de la reconnaissance d'une odeur ne doit donc pas seulement reconnaître une vague de PA mais plutôt la déformation d'une même vague. Un premier ensemble de tests (ou de généralisation) est constitué par interpolations linéaires entre les différentes vagues de PA qui constituent l'ensemble d'apprentissage. Un second ensemble de tests est constitué par des permutations entre les neurones qui émettent des PA dans les vagues d'activités qui constituent l'ensemble d'apprentissage. Ces vagues de PA sont donc constituées des mêmes neurones actifs, seul l'ordre des PA étant changé. Les vagues de PA de ce second ensemble ne doivent donc pas déclencher de réponse de la seconde population puisqu'elles ne correspondent à aucune odeur. Chacune des vagues présentées au réseau doit ou non déclencher l'activation de l'unique neurone associé de la seconde population selon qu'elle correspond ou non à une odeur. Le taux d'erreur est calculé comme  $e = 1 - s$  où  $s$  est le pourcentage de réponse juste du réseau (le neurone associé à une odeur répond si la vague de PA correspond bel et bien à cette odeur, aucun neurone ne répond si elle ne correspond à aucune odeur). La figure 3.25 montre l'évolution du taux d'erreur du système dans sa capacité à reconnaître les quatre différents gaz à différentes concentrations.

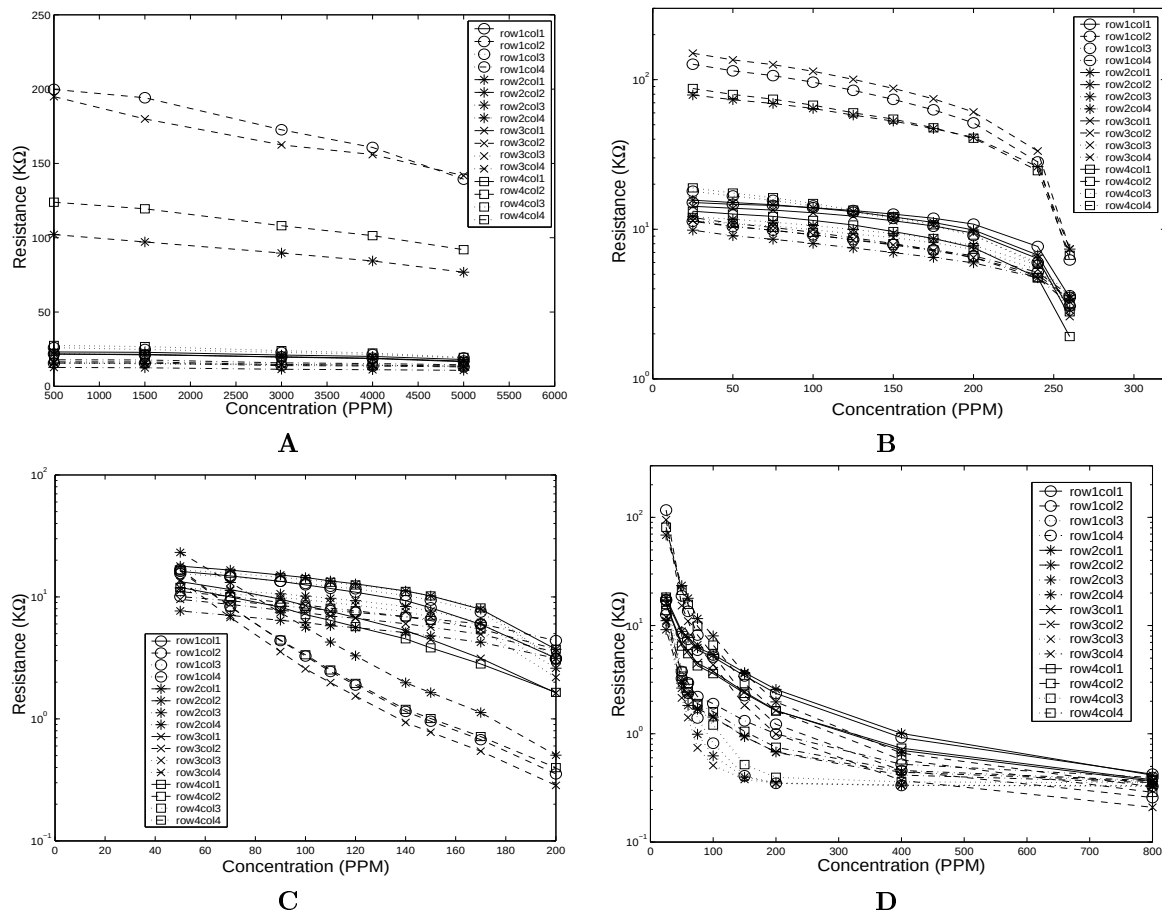


FIG. 3.23 – Modifications de la résistance des 16 capteurs pour différents gaz à différentes concentrations. **A** : pour le méthane. **B** : pour le monoxyde de carbone. **C** : pour l'éthanol. **D** : pour l'hydrogène. Image tirée de [Ambard et al., 2008].

La comparaison des résultats obtenus par ce système avec les performances atteintes par des systèmes plus classiques qui ont déjà démontré leurs performances comme les SVM (Support Vector Machine) montre des capacités similaires dans cette tâche. On voit sur ces données que le réseau présente un taux d'erreur non nul pour l'ensemble de généralisation de type I. Ceci est dû en partie aux problèmes survenant lors de fortes concentrations de gaz car dans cet état, les 16 neurones sont fortement activés et la vague de PA générée, quelle que soit l'odeur concernée, ressemble à un mur de 16 PA qui arrivent tous en même temps. La difficulté de séparer ces différentes vagues de PA s'en trouve accrue. Pourtant, le fait que les SVM avec un noyau linéaire puissent réaliser cette tâche (un taux d'erreur nul dans l'ensemble de généralisation de type I) montre que le problème est assez simple (linéairement séparable). L'utilisation d'une SVM à noyau linéaire à pour but la comparaison entre les résultats obtenus avec notre réseau de neurones (séparateur linéaire non optimal) et les résultats obtenus avec un séparateur linéaire optimal (SVM à noyau linéaire).

Une mise en pratique de cet algorithme nécessite un étalonnage de l'appareil afin de constituer un ensemble d'apprentissage, c-à-d les différentes vagues de PA correspondant à différents gaz à différentes concentrations. C'est la condition nécessaire pour que l'algorithme d'apprentissage puisse fixer les poids synaptiques permettant une bonne ségrégation des différents gaz. Il faut noter qu'un mélange gazeux déclenche une vague de PA qui ne correspond à aucune autre préalablement apprise par le système (dans le cas d'une base d'apprentissage réalisée sur des odeurs uniques). Le système est donc dans l'incapacité de distinguer une ou plusieurs odeurs d'un mélange.

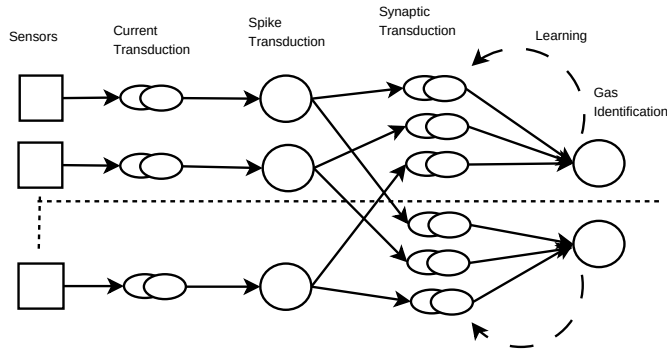


FIG. 3.24 – Schéma présentant le fonctionnement du système bio-mimétique permettant la reconnaissance des gaz à partir de capteurs artificiels. Image tirée de [Ambard et al., 2008].

TAB. 3.3 – Tableau récapitulatif des résultats de reconnaissance de gaz obtenus avec le réseau de neurones bio-mimétique “NN”, avec une SVM à noyau en polynôme de degrés 1 “SVM(P1)”, SVM à noyau de degrés 2 “SVM(P2)” et une SVM à noyau en fonction à base radiale “SVM(RBF)” pour les ensembles d’apprentissage “L”, de généralisation de type I “G1” et de généralisation de type II “G2”.

|    | RNN   | SVM(P1) | SVM(P2) | SVM(RBF) |
|----|-------|---------|---------|----------|
| L  | 0     | 0       | 0       | 0        |
| G1 | 0.016 | 0       | 0       | 0.097    |
| G2 | 0,07  | 0.251   | 0.243   | 0.017    |

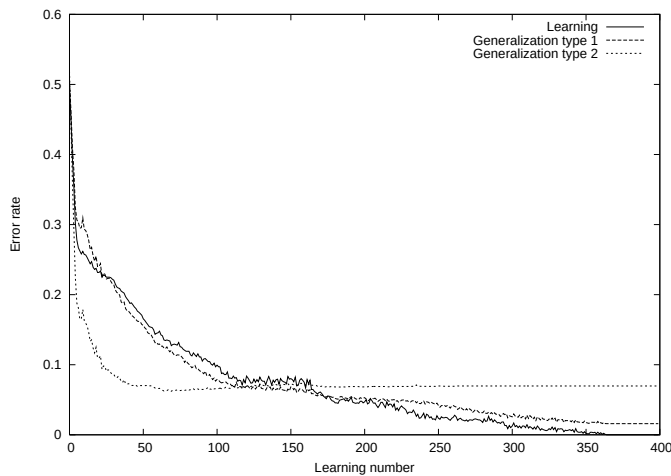


FIG. 3.25 – Présentation de l’évolution des différents taux d’erreur en fonction du nombre de cycles d’apprentissage. La courbe “learning” présente le taux d’erreur réalisé sur l’ensemble d’apprentissage. Celle intitulée “Generalisation type 1” représente le taux d’erreur réalisé sur l’ensemble de test de type I et celle intitulée “Generalisation type 2” représente le taux d’erreur réalisé sur l’ensemble de test de type II. Image tirée de [Ambard et al., 2008].

### 3.3.2 Une codage robuste aux différentes concentrations

Une des difficultés majeures rencontrées par l'algorithme précédent réside dans l'évolution des vagues de PA en fonction de la concentration du gaz. Un second algorithme a été mis en place afin d'éviter cette difficulté [Guo et al., 2007]. La base de ces travaux provient du fait que la réponse des capteurs artificiels utilisés peut s'exprimer en majeure partie par l'une des deux formules suivantes :

$$\text{cas 1 : } f_i(C_j) = \frac{R_{s_{ij}}}{R_{O_i}} = \alpha_{ij} C_j^{r_{ij}} \quad (3.10)$$

$$\text{cas 2 : } f_i(C_j) = \frac{R_{s_{ij}}}{R_{O_i}} = \alpha_{ij} e^{r_{ij} C_j} \quad (3.11)$$

Où  $f_i$  représente la relation entre la présence d'un certain gaz  $j$  à une certaine concentration  $C_j$  et le rapport entre  $R_{s_{ij}}$  et la résistance relative du capteur. Cette résistance relative est exprimée par le rapport  $R_{s_{ij}}/R_{O_i}$  dans lequel  $R_{O_i}$  représente la résistance de base du  $i^{eme}$  capteur,  $R_{s_{ij}}$  est la résistance de ce même capteur lorsqu'il est placé dans un environnement comprenant une concentration  $C$  du  $j^{eme}$  gaz. Les paramètres  $\alpha_{ij}$  et  $r_{ij}$  représentent le comportement propre du  $i^{eme}$  capteur face au  $j^{eme}$  gaz. Ce sont ces deux paramètres qui différencient les 16 capteurs lorsqu'ils sont tous en présence du même gaz à la même concentration. Il faut noter que pour tous les gaz testés et à toutes les concentrations testées, on a  $R_{s_{ij}} < R_{O_{ij}}$ . Le paramètre  $r_{ij}$  est donc négatif.

L'idée de l'algorithme consiste à utiliser une fonction  $T_i(C_j)$  liant le rapport  $R_{s_{ij}}/R_{O_{ij}}$  et le temps d'émission de PA associé par une formule de type :

$$T_{ij}(C_j) = \frac{\ln(f_i(C_j))}{r_{ij}} \quad (3.12)$$

$$\text{soit } T_{ij}(C_j) = \frac{\ln(\alpha_{ij})}{r_{ij}} + \ln(C_j) \text{ dans le cas 1} \quad (3.13)$$

$$\text{ou } T_{ij}(C_j) = \frac{\ln(\alpha_{ij})}{r_{ij}} + C_j \text{ dans le cas 2} \quad (3.14)$$

Il vient des équations 3.13 et 3.14 que la différence temporelle  $\Delta_{ik}$  entre les PA de deux neurones  $i$  et  $k$  lorsque le système est soumis à une concentration  $C_j$  s'exprime comme suit :

$$\Delta_{ik} = \left| \frac{\ln(\alpha_{ij})}{r_{ij}} - \frac{\ln(\alpha_{kj})}{r_{kj}} \right| \quad (3.15)$$

Il apparait donc que cette différence temporelle  $\Delta_{ik}$  est indépendante de la concentration  $C_j$ . Ceci signifie que suite à la transformation exprimée eq. 3.12, l'écart temporel entre les PA de deux neurones, chacun associé à un capteur différent, sera constant quelle que soit la concentration du gaz. La première population de neurones génère alors une vague de PA qui garde toujours la même forme pour un même gaz. Seul le temps d'apparition de cette vague au sein des oscillations dépend de la concentration, sa forme restant constante. Guo Bin de l'équipe "Smart Sensor" a construit un schéma électronique qui utilise ce procédé et qui permet l'obtention des résultats présentés dans la figure 3.26. Cette figure présente les différentes vagues de potentiels d'action obtenues pour trois gaz différents (hydrogène, monoxyde de carbone et ethanol) avec, pour chacun des gaz, trois concentrations différentes. On voit que plus la concentration augmente (de haut en bas), plus les potentiels d'action surviennent de manière précoce.

Pourtant le forme générale pour chacun des gaz est conservés quelque soit la concentration. Ceci s'accorde très bien avec l'expression mathématique donnée dans l'équation 3.15.

La définition de la fonction  $T_{ij}(C_j)$  de l'équation 3.10 nécessite la connaissance préalable du paramètre  $r_{ij}$  spécifique à chaque couple capteur-gaz. La mesure de ce paramètre peut être obtenue par l'ajustement des équations 3.10 ou 3.11 sur le comportement du capteur pour différentes concentrations d'un même gaz. De la même manière que pour l'algorithme présenté dans la section précédente, cet ajustement nécessite un étalonnage préalable des capteurs afin de pouvoir utiliser l'algorithme.

Enfin, en condition d'utilisation, le système doit appliquer soit successivement soit en parallèle les différentes transformations  $T_{ij}$  correspondant à chaque capteur pour chaque odeur connue afin d'obtenir un pattern que le système connaît si le gaz présent fait partie de sa base de données construite lors de l'étalonnage. Reste ensuite à déterminer quel couple de patterns (enregistré-mesuré) présente le moins de différence.

Dans les travaux présentés dans l'article [Margrie et Scheafer, 2002], la latence d'émission des PA des cellules mitrales se rapproche d'une fonction logarithmique de la concentration de l'odorant utilisé. Le réseau biologique pourrait donc utiliser un processus semblable à celui expliqué dans cette partie pour stabiliser les patterns de PA générés par un odorant quelle que soit sa concentration. Ceci faciliterait le décodage en aval de la vague de PA permettant une reconnaissance olfactive efficace. Ceci nécessiterait que la transformation des vagues de PA dans le système biologique soit semblable à l'une des fonctions exprimées en 3.10 ou 3.11. De plus, le réseau biologique devrait tester toutes les fonctions de transformations afin de trouver celle transformant le codage brut en une vague de PA qui serait reconnue par les systèmes vers lesquels se projette le bulbe olfactif.

### 3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes assurés de la validité du modèle de neurone utilisé pour mimer le comportement des cellules mitrales en reproduisant le comportement observé dans les enregistrements intracellulaires. Modélisant un processus d'inhibition synaptique latérale, nous avons vu que celle-ci offrait un mécanisme suffisant pour produire les oscillations observées en biologie. Ces oscillations proviennent d'une activité périodique des cellules granulaires générant des événements synaptiques inhibiteurs de manière cyclique. Cela produit une activité des cellules mitrales phasée avec les oscillations d'un PCL reconstitué dans le cas de notre modèle. Cette activité phasée reflète l'apparition de potentiels d'action sous forme de vagues. Lorsque la stimulation reproduit celle que pourrait déclencher la réception d'une odeur dans le bulbe olfactif, ces vagues de PA reflètent en partie l'entrée du système. Ces vagues sont modulées par l'inhibition reçue ce qui permet un code dynamique grâce à des interactions entre sous-populations de cellules mitrales. La robustesse du codage au cours des différents cycles est sensible au nombre et à la dispersion temporelle des événements reçus. Si le code est assez reproductible, il est alors possible pour des neurones placés en sortie du bulbe olfactif de reconnaître les odeurs présentes dans l'environnement en analysant les vagues de PA produites. L'inhibition synaptique latérale indirecte constituée par l'interaction entre cellules granulaires et cellules mitrales permet donc d'expliquer des phénomènes apparaissant dans le réseau neuronal du bulbe olfactif comme l'apparition d'oscillations et le phasage des cellules mitrales relativement à celles-ci. Outre ces ressemblances, le réseau ainsi construit acquiert des capacités d'encodage importantes permettant à des structures neuronales placées en aval de décoder aisément l'information et ainsi de reconnaître les odeurs. Ce système adapté puis implémenté avec succès sur des sorties de capteurs artificiels permet de reconnaître quatre gaz parmi les plus dangereux.

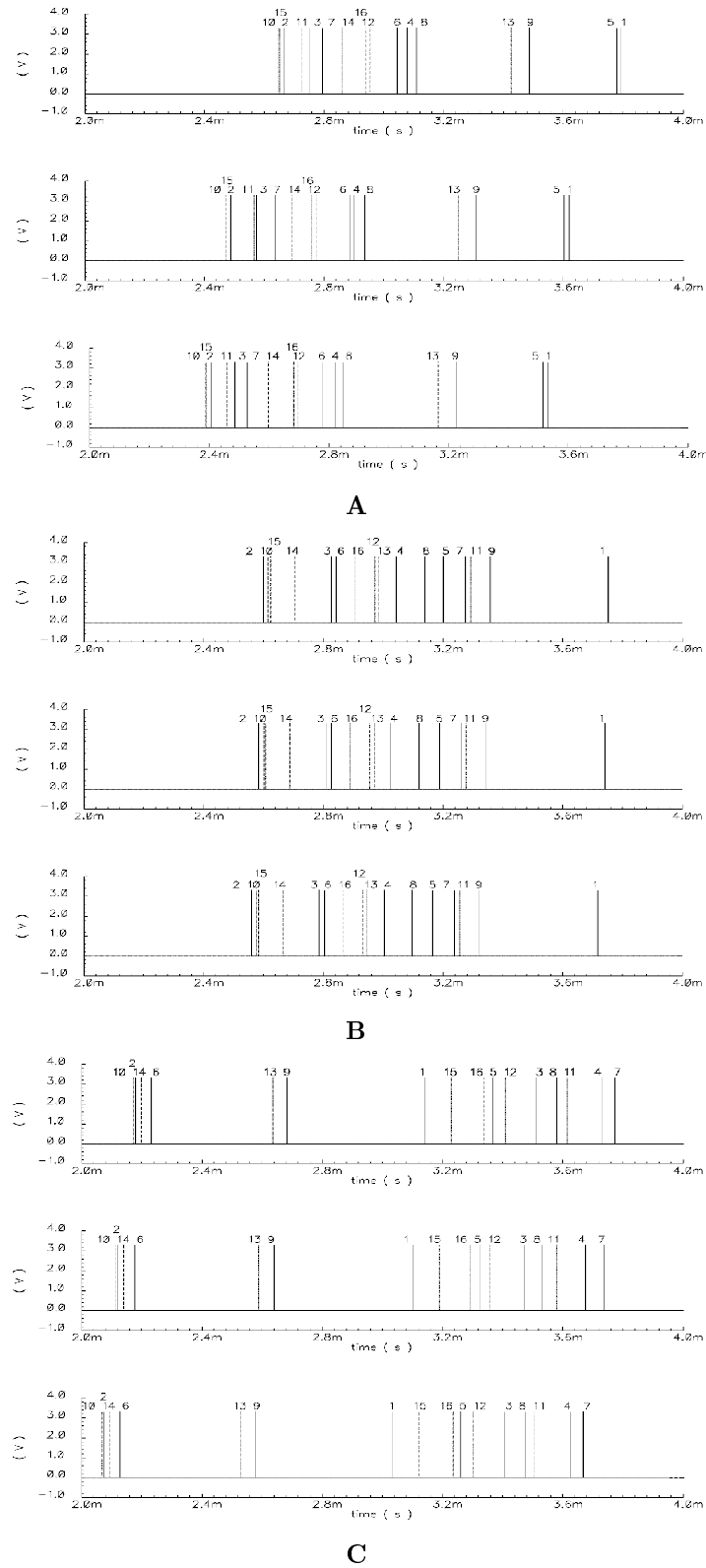


FIG. 3.26 – Présentation des vagues de PA obtenues à différentes concentrations pour de 3 différents gaz. **A** : pour l'hydrogene. **B** : pour le monoxyde de carbone. **C** : pour l'éthanol. Image tirée de [Guo et al., 2007].





# Discussion, perspectives et conclusion

## 1 Discussion

### 1.1 Synthèse

L'état de l'art du premier chapitre indique que les cellules mitrales sont responsables du relais de l'information entre les récepteurs olfactifs et le cortex. Leur activité joue donc un rôle essentiel dans l'encodage de l'information. La libération de glutamate au sein des glomérules (voir section 1.2.3) engendre une auto-excitation qui transforme une entrée très fluctuante comme un choc électrique en une excitation beaucoup plus constante (voir section 1.2.5). Cette activité des glomérules à dynamique lente lors de la stimulation par un odorant, engendre paradoxalement une émission de PA non robuste de la part de ces cellules (voir la section 1.2.5). Le codage de l'information nécessite pourtant une composante reproductible dans l'activité des cellules relais. Le bulbe olfactif doit donc posséder un ou des mécanismes susceptibles de surmonter ce handicap apparent. Parmi ceux-ci, l'influence de l'inhibition synaptique sur l'activité des cellules mitrales est un candidat intéressant. Cependant les différentes modalités d'action envisageables pour l'inhibition synaptique conduisent à des stratégies d'encodage de l'information olfactive différentes (voir section 1.3).

L'analyse électrophysiologique du second chapitre montre que l'inhibition GABAergique module l'activité des cellules mitrales. L'inhibition synaptique redistribue temporellement l'activité des cellules mitrales de telle sorte que l'activité du réseau reste à peu près constante au cours du temps (voir fig. 2.6). Cette égalisation de l'activité découle de la conductance synaptique inhibitrice qui compense l'action de la conductance excitatrice issue de la stimulation (voir la section 2.4.1). Dans le troisième chapitre une étude en modélisation montre que le schéma de connexion entre les cellules mitrales et les cellules granulaires permet d'expliquer ce mécanisme d'atténuation (voir la section 3.1.2). Plus les cellules mitrales sont activées, plus elles activent les cellules granulaires et plus ces dernières inhibent les premières. Ce mécanisme génère un caractère homéostatique du réseau vis-à-vis de la fréquence de décharge des cellules mitrales. Avec ce mécanisme, les fréquences de décharges des cellules mitrales peuvent difficilement encoder l'information olfactive puisque qu'elles dépendent faiblement de l'excitation issue des neurones récepteurs olfactifs (voir fig. 3.8). On est donc dans un cadre complètement différent de ce qui peut être appréhendé par les réseaux de neurones artificiels à fréquences de décharge. L'information olfactive doit donc résider sous une autre forme.

L'analyse des données biologiques montre que le réseau produit des oscillations lorsqu'il est stimulé en condition *in vitro* et que l'amplitude de ces oscillations est favorisée par l'activité synaptique inhibitrice (voir section 2.2.1). Il apparaît que les fluctuations de la conductance inhibitrice sont corrélées à la mesure du potentiel de champ local, suggérant que ce dernier est le reflet de l'activité des cellules granulaires (voir section 2.4.2). Les oscillations du réseau sont donc produites par une inhibition synaptique elle aussi oscillante. L'étude en modélisation montre qu'un couplage entre cellules mitrales et cellules granulaires permet d'atteindre ce genre de dynamique cyclique lorsque l'interaction synaptique de ces

deux populations est assez intense (voir section 3.1.2). Les oscillations observées dans le bulbe olfactif *in vitro* semblent donc provenir de l'interaction entre les cellules mitrales et les cellules inhibitrices. Les cellules mitrales présentent une activité rythmée sur les oscillations du réseau qui dépend de l'activité synaptique inhibitrice reçue (voir section 2.2.3). Cette dernière concentre les potentiels d'action sur une plage temporelle restreinte au sein des oscillations.

La modélisation du bulbe olfactif reprenant les caractéristiques précédentes montre que l'information olfactive est susceptible de résider dans la latence des potentiels d'action émis par les cellules mitrales relativement aux oscillations rapides de l'activité du bulbe olfactif (voir section 3.2.1). La vague de potentiels d'action concomitante à cet encodage reflète l'intensité de la stimulation ainsi que la force de l'inhibition (le nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus lors de l'oscillation précédente qui lui-même dépend de la densité de connexions entre les cellules granulaires et les cellules mitrales). L'encodage serait alors réalisé par des vagues de potentiels d'action arrivant de manière répétée au cours des oscillations rapides successives. Pour que l'information transmise soit pertinente il faut que, pour une même stimulation, les vagues de potentiels d'action produites soient semblables l'une à l'autre. Une analyse mathématique validée par des tests en modélisation a permis de montrer que cette caractéristique est conditionnée par une interaction minimale entre cellules granulaires et cellules mitrales (voir section 3.2.1). Ce constat semble être validé par les analyses électrophysiologiques conduites dans la section 2.4.3 montrant que plus une cellule mitrale est contrainte par la conductance synaptique inhibitrice plus il est probable qu'elle produise un PA phasé.

En résumé, concernant l'influence de l'inhibition synaptique sur le codage de l'information par les cellules mitrales du bulbe olfactif, titre de cette thèse, les travaux conduits dans ce document soutiennent que le mécanisme d'inhibition latérale indirecte entre les cellules relais via les cellules inhibitrices peut :

- empêcher la transmission de l'information olfactive vers le cortex sous forme de fréquences de décharges.
- provoquer l'apparition d'une activité oscillante rapide dans le réseau neuronal.
- pousser les cellules relais à s'activer en émettant des potentiels d'action relativement aux oscillations.
- permettre un encodage de l'information olfactive par la latence, la phase ou la synchronie des potentiels d'action de certaines cellules mitrales au sein de ces oscillations.

Ces différents rôles présumés sont conditionnés par une connectivité synaptique assez dense entre les cellules granulaires et les cellules mitrales afin que les oscillations du réseau apparaissent et que le codage neuronal relatif aux oscillations rapides du réseau soit robuste. Ces conclusions pourraient être confortées par certaines analyses complémentaires présentées dans la section "Perspectives" de ce chapitre. Si une certaine forme d'information peut être portée par des vagues de PA lors des oscillations  $\gamma$ , cela ne nécessite pas que la totalité de l'information soit transmise par ce moyen. Par exemple si deux odorants activent chacun un groupe de glomérules différent, l'identité des cellules mitrales actives suffit à les différencier l'un de l'autre. Cette caractéristique semble notamment présente chez les insectes puisque des abeilles dont les oscillations du bulbe olfactif ont été bloquées peuvent continuer à différencier les odeurs dissemblables mais pas celles qui sont proches [Stopfer et al., 1997]. Plusieurs méthodes de représentation d'information simultanées sont donc susceptibles d'être mises en oeuvre dans le codage olfactif [Friedrich et al., 2004].

## 1.2 Critiques et comparaison des résultats

### Les fréquences d'oscillations du potentiel de champ local

Plusieurs résultats de cette étude viennent s'ajouter à d'autres préalablement réalisées. Il en va ainsi des oscillations du PCL lorsqu'une tranche de bulbe olfactif est soumise à un choc électrique. Dans [Lagier et al., 2004], le spectre de puissance des premières 200ms suivant le choc électrique révèle une fréquence d'oscillation moyenne de  $45\text{Hz}$  (distribution allant de  $21\text{Hz}$  à  $77\text{Hz}$ ) ce qui se situe dans la tranche supérieure de notre analyse qui estime une fréquence moyenne après stimulation de  $25\text{Hz}$ . Cette

différence peut s'expliquer par plusieurs éléments. Notre étude se porte sur 9 cellules mitrales alors que celle de [Lagier et al., 2004] se porte elle sur 134 mitrales. Peut-être sommes-nous en présence de tranches dont la fréquence est d'une manière générale inférieure à celle obtenue sur une plus large population. La fenêtre utilisée pour le calcul du spectre de puissance est de  $400ms$  contre  $200ms$  dans [Lagier et al., 2004]. Comme le montrent nos résultats (voir section 2.2.1), la fréquence d'oscillation semble diminuer au cours du temps. Le spectre sur les 400 premières millisecondes ferait alors apparaître une fréquence inférieure à celle des 200 premières millisecondes. Enfin, dans nos études, le spectre de puissance des oscillations avant stimulation est soustrait à celui après stimulation donnant l'influence réelle de la stimulation, ce qui n'est pas fait dans l'article précédent.

### La détection des périodes d'oscillation du potentiel de champ local

Dans [Lagier et al., 2004], aucune information n'est donnée concernant les périodes du potentiel de champ local détectées. Pourtant ces données représentent la base de tout le traitement ultérieur concernant le phasage des potentiels d'action. Dans notre étude, nous avons volontairement isolé les oscillations comprises dans la gamme de fréquence  $\gamma$  (voir section 2.2.3). Les fréquences instantanées des périodes détectées ne correspondent pas à celles des oscillations du PCL dans lesquelles réside le plus de puissance. Le phasage des PA est meilleur pour la gamme de fréquence utilisée lors de la détection des périodes de PCL (en moyenne  $40 - 50Hz$ ) que pour les gammes de fréquence observées par spectrogrammes (en moyenne  $20 - 25Hz$ ).

### La phase des potentiels d'action

L'étude statistique sur le phasage des PA devrait être modulée par la probabilité de réception des événements au cours du temps. En effet, si l'histogramme d'occurrences des PA laisse apparaître un taux d'émission de PA décroissant au cours du temps  $p(t) > p(t + \delta_t)$  ( $p(t)$  est la probabilité de détecter un PA à l'instant  $t$ ), alors la distribution de probabilité selon la phase suit la même forme  $p(\phi) > p(\phi + \delta_\phi)$  (avec  $\phi$  la phase du potentiel d'action et  $\delta_\phi$  un écart de phase correspondant à  $\delta_t$ ). Le biais occasionné par cette distribution temporelle de PA devrait générer un phasage préférenciel en  $0rad$ . Le fait que les phasages préférés des PA soient de l'ordre de  $2radians$  (voir section 2.2.3) et non 0 laisse penser que ce biais n'est pas prépondérant dans le résultat. Il peut toutefois engendrer une légère sous-estimation de la valeur de la phase préférée. De plus, les potentiels d'action avec injection de gabazine ont une phase moyenne semblable à ceux sans injection de gabazine alors que, leur profil d'émission temporel étant beaucoup plus décroissant, ils devraient avoir une phase moyenne inférieure si ce biais était important.

### Le modèle de neurone

Le calcul de la conductance excitatrice nécessite l'ajustement d'un modèle de neurone sur le comportement du potentiel de membrane observé. Le modèle choisi a l'avantage d'avoir une très large gamme de comportements possibles avec un nombre de paramètres assez restreint. L'absence d'expérimentations permettant de mesurer directement ces paramètres a nécessité que l'on étudie le comportement du neurone à des instants particuliers au cours desquels certains paramètres sont supposés négligeables ce qui permet de simplifier les équations et d'estimer d'autres paramètres qui sinon ne sont pas directement mesurables (voir section 2.3.2.0). Le modèle obtenu est en majeure partie celui d'un neurone de type I présentant des oscillations sous-liminales permettant d'approximer le comportement de cellules mitrales soumises à un créneau de courant. Bien que mimant le comportement du neurone biologique, le modèle présente des inexactitudes. Celles-ci ont pour conséquence de déformer les valeurs de la conductance excitatrice extraite. Pourtant, le décours général de cette conductance respecte à peu près celui de la densité de génération de PA donnant donc un résultat cohérent avec le fait que l'augmentation du taux d'émission de PA est causée par une augmentation de conductance excitatrice. La non-prise en compte

de la conductance mesurée quelques millisecondes autour des PA permet de limiter les erreurs causées par l'approximation du modèle utilisé.

### La reproductibilité de la conductance excitatrice

La méthode d'estimation de la conductance inhibitrice requiert l'estimation préalable de la conductance excitatrice reçue avec injection de gabazine. Celle-ci se doit d'être reproductible au cours des essais. Alors que pour certains neurones étudiés, cette caractéristique fait peu de doutes (cellule mitrales 6, 7 et 8), pour d'autres, l'excitation reçue semble fluctuer au cours des expérimentations. L'écart-type des conductances mesurées au cours de ces différentes expérimentations est un moyen de mesurer le degré d'applicabilité de notre méthode d'extraction des conductances. Dans notre cas, l'influence de l'intégration des neurones dont la conductance est moins reproductible au sein des résultats peut brouiller les résultats. Ce brouillage n'est pourtant pas suffisant pour cacher la corrélation entre les conductances synaptiques et le PCL. Ceci suggère que la reproductibilité rencontrée est suffisante pour obtenir des informations pertinentes.

### Le blocage de la conductance inhibitrice

Cette méthode d'estimation des conductances synaptiques se base sur l'injection de bloqueurs synaptiques. Dans ces études, le bloqueur utilisé (SR95533) est bloqueur du neurorécepteur GABA<sub>A</sub>. L'inhibition semble pourtant être présente malgré l'injection de cette drogue. Cette interprétation s'appuie sur deux faits principaux. Les potentiels d'action restent quand même un peu phasés en présence de gabazine et la conductance excitatrice est moins corrélée avec les PCL que celle inhibitrice. Ces observations semblent aller plus dans le sens d'une atténuation que de sa suppression pure et simple. La part d'inhibition restante après l'injection de drogues est difficile à évaluer. Elle peut se traduire par une sous-estimation des conductances aussi bien excitatrices qu'inhibitrices. Pourtant, le changement drastique dans le comportement du neurone au niveau des PA émis avec et sans injection de cette drogue montre qu'une grande part d'inhibition synaptique semble avoir été supprimée.

### La modélisation des cellules granulaires

Le modèle que nous avons construit dans le chapitre 3 reprend les résultats obtenus quant au comportement des cellules mitrales et de la forme de la fluctuation des événements synaptiques inhibiteurs reçus. Les cellules granulaires sont représentées par un modèle simple à une seule équation différentielle. Ceci laisse de côté tout un ensemble de comportements quant à la dynamique si particulière qui semble se produire au sein de l'arbre dendritique de ces neurones sans axone. Malgré la connaissance de certains phénomènes tels que l'émission d'événements synaptiques même sans corps cellulaires les données physiologiques concernant les cellules granulaires sont encore limitées et ne permettent pas la réalisation de modèles neuronaux détaillés. Le but de ce modèle de réseau est de mettre en place un mécanisme d'inhibition latérale indirecte entre les cellules mitrales.

### La connectivité des cellules mitrales avec les cellules granulaires

Dans notre modèle, lorsque la connectivité synaptique est homogène, toutes les cellules reçoivent une quantité d'événements synaptiques suffisante pour qu'une grande part des cellules soit phasée. Le fait que les cellules du modèle soient plus phasées que celles biologiques est peut-être dû au fait que la connectivité du réseau biologique est peut-être plus hétérogène que ne le présente le réseau artificiel. La section 3.2.3 montre que cette hétérogénéité pourrait avoir une influence intéressante sur le codage de l'information

transmise. Elle pourrait survenir d'un mécanisme de plasticité synaptique Hebbien [Martinez et Montejo, 2008].

### La codage par vagues de potentiels d'action

Le codage par vagues de PA réalisé lors des oscillations  $\gamma$  par le modèle de bulbe olfactif n'a encore jamais été détecté sur des enregistrements biologiques *in vivo*. On peut imaginer que ce phénomène soit difficile à détecter s'il ne concerne qu'une sous-population de cellules mitrales et si les différences des latences des potentiels d'action au sein des oscillations ne sont que de quelques millisecondes. Pourtant des cellules synchrones lors de ces mêmes oscillations ont déjà été détectées. Ces cellules ne représentent peut-être qu'une partie des cellules dont les activités sont phasées.

## 2 Perspectives

### 2.1 Quelles méthodes d'analyse complémentaires ?

La mesure de la valeur moyenne de la conductance excitatrice au cours des différents enregistrements avec gabazine pourrait être évaluée d'une manière plus précise en comparaison avec ce que nous avons obtenu avec notre méthode. Des enregistrements en voltage clamp donneraient directement une mesure de  $I_e$  et donc de  $g_e(t)$  (connaissant  $V_{clamp}$  et  $V_i$ ). Outre la valeur moyenne, cela donnerait également une idée plus précise du degré de reproductibilité de l'excitation au cours des expérimentations.

De la même manière, sous la condition que la conductance excitatrice soit reproductible, des enregistrements en voltage clamp permettraient d'extraire la conductance synaptique inhibitrice d'une manière plus précise. Ceci permettrait de comparer la fluctuation au cours des essais de  $g_e$  par rapport à celle de  $g_i$  afin de s'assurer que cette dernière est moins reproductible. Cette méthode ne permet pas de mesurer les instants d'émission de potentiels d'action du neurone puisqu'elle nécessite que le potentiel membranaire soit artificiellement maintenu à une valeur constante.

L'utilisation d'un protocole spécifique tel que celui utilisé dans [Brette et Gerstner, 2005] permettrait d'ajuster un modèle de neurone de manière plus fine que ce qui a été réalisé dans notre étude. L'évaluation des conductances synaptiques en serait améliorée, ce qui pourrait amener à de nouveaux résultats.

Alors que la technique d'extraction des conductances présentée dans la partie 2 se base sur l'analyse du déroulement temporel du potentiel membranaire afin d'en extraire les conductances synaptiques pour étudier le phasage de potentiels d'action, une étude complémentaire réalisée en voltage clamp permettrait de confirmer les résultats obtenus. La méthode décomposable en trois étapes serait la suivante : un enregistrement en voltage clamp (avec et sans injection de gabazine) permet de mesurer les conductances excitatrice et inhibitrice reçues par le neurone ; un protocole expérimental permet d'ajuster un modèle sur le comportement du neurone (voir les trois paragraphes précédents) ; il reste à "rejouer" par simulation informatique le comportement du neurone si celui-ci n'avait pas un potentiel membranaire contraint par la méthode d'enregistrement en voltage clamp. Alors qu'avec la méthode de la partie 2, l'imprécision se porte sur la valeur des conductances extraites connaissant exactement les instants d'émission des potentiels d'action ; selon cette seconde méthode complémentaire, les conductances synaptiques seraient mesurées presque directement mais les instants de potentiels d'action seraient évalués par modélisation informatique. L'imprécision se déplace donc de la connaissance des conductances synaptiques vers la connaissance des instants d'émission de potentiels d'action.

Nous proposons dans cette thèse que l'information transmise par le bulbe olfactif est constituée de vagues de potentiels d'actions émises par les cellules mitrales ayant comme support les oscillations  $\gamma$ . Un

moyen de confirmer cette hypothèse serait d'obtenir l'enregistrement intracellulaire d'une cellule mitrale impliquée dans les oscillations  $\gamma$  in vivo. L'hétérogénéité de la connectivité synaptique peut rendre le sous-ensemble des cellules qui sont responsables des oscillations assez restreint ce qui augmenterait la difficulté de rencontrer une telle cellule par hasard. Aussi, peut-être serait-il judicieux de repérer au préalable certaines cellules liées à des glomérules actifs lors de la présentation d'une odeur. Les conditions expérimentales in vivo peuvent rendre difficile cette recherche. Selon notre thèse, une cellule impliquée dans la génération d'oscillations recevrait des événements inhibiteurs d'une manière cyclique. Au sein de ces cycles, la latence de son potentiel d'action sera reproductible si l'inhibition reçue au cours des oscillations l'est aussi.

Une autre méthode pour obtenir une indication sur la forme que revêt le transfert d'information entre le bulbe olfactif et les structures neuronales en aval consiste à étudier le comportement de ces structures supérieures qui reçoivent l'information. Les résultats concernant le cortex piriforme sont encore assez ambigus. Par exemple, savoir si les neurones qui reçoivent l'activité des cellules mitrales ont une constante de temps membranaire faible ou longue permettrait d'obtenir une indication sur leurs capacités à analyser des séquences temporelles rapides telles que celles résultant des oscillations  $\gamma$ . Le degré de convergence des cellules mitrales est aussi une caractéristique clé de la compréhension. En effet, le codage par vagues de potentiels d'action ne fait sens que lorsque chaque potentiel d'action est analysé relativement aux autres. Il faut donc que ces informations concernant les latences de PA d'une population de cellules mitrales convergent à un moment ou à un autre. Dans notre système de nez artificiel, cette convergence est réalisée par la connectivité complète de toutes les cellules mitrales vers les cellules du tempotron. L'ajustement des poids synaptiques permettant alors de différencier une vague de PA d'une autre.

## 2.2 Implications

Le bulbe olfactif est une structure neuronale proche de la couche sensorielle et relativement peu connectée à d'autres structures. Ces caractéristiques font de lui un système dont l'accès est assez facile pour réaliser des enregistrements électrophysiologiques et dont l'étude en modélisation ne nécessite pas la compréhension du système nerveux dans son entier. Son activité révèle une richesse dynamique qui suggère des traitements complexes opérés en son sein. Le bulbe olfactif est donc une structure de choix pour étudier des mécanismes neuronaux pouvant survenir dans d'autres régions du cerveau. Les travaux de cette thèse concernent plusieurs caractéristiques que l'on retrouve dès que l'on étudie le système nerveux et dont la compréhension reste encore incomplète.

### L'inhibition pour la génération d'oscillations

Dans le bulbe olfactif, les oscillations  $\gamma$  observées sur le signal du potentiel de champ local sont issues de l'interaction des neurones de projection (cellules mitrales et cellules à panache) avec des interneurons locaux GABAergiques (cellules granulaires et périglomérulaires). Ce schéma de connexion se retrouve dans d'autres structures neuronales telles que l'hippocampe [Hájos et al., 2004, Mann et al., 2005] ou le cortex enthorinal [Cunningham et al., 2003] dans lesquelles le même type d'oscillations rapides apparaît. Dans l'hippocampe, les cellules pyramidales s'activent avec une phase préférée proche du pic négatif du PCL alors que les cellules inhibitrices proches du soma des cellules pyramidales s'activent, elles, après le même pic négatif du PCL [Hájos et al., 2004]. Ces résultats se rapprochent fortement de ce qui apparaît dans le bulbe olfactif (voir chapitre 2). Des études in vivo ont confirmé que l'activité des cellules pyramidales selon une rythmicité rapide était issue de la réception d'une inhibition suivant ce même rythme [Penttonen et al., 2001].

## Un codage lié aux oscillations

La stratégie de codage proposée dans le chapitre 3 propose un encodage de l'information olfactive non seulement via la nature des cellules mitrales actives mais également via la phase de leurs potentiels d'action au sein des oscillations  $\gamma$ . Ce type de codage a déjà été bien étudié dans l'hippocampe mais vis-à-vis d'oscillations plus lentes. Ce mécanisme concerne les cellules dites "de lieu" dont la phase des potentiels d'action au cours d'oscillations  $\theta$  évolue selon l'endroit où se trouve l'animal. Au sein de ces oscillations  $\theta$  survenant dans l'hippocampe s'ajoutent des oscillations rapides dans la bande de fréquence  $\gamma$ . Le code serait alors porté par la nature des cellules actives lors de chaque oscillation  $\gamma$ . La phase des PA au sein de ces oscillations  $\gamma$  ne porterait pas d'information, seule l'information concernant la présence ou non d'un potentiel d'action lors de ces oscillations rapides serait pertinente. La succession des sous-populations de cellules actives lors des oscillations  $\gamma$  au sein d'une oscillation  $\theta$  constituerait alors une rafale d'informations un peu comme des lettres constituant un mot [Lisman et Buzsáki, 2008].

## Un codage par vague de PA

Dans un code basé sur les oscillations  $\gamma$  [Fries et al., 2007], la latence relative des potentiels d'action dépend de leurs excitations relatives. Si deux neurones reçoivent la même conductance inhibitrice, celui dont l'excitation est la plus forte verra son potentiel d'action survenir d'une manière plus précoce. Ceci a été montré concernant le système visuel dans lequel la latence des potentiels d'action dépend de l'intensité de la stimulation [Nikolić, 2007] ou de l'adéquation entre le champ récepteur et l'orientation d'une barre lumineuse [König et al., 1995]. L'encodage de l'information par seulement une sous-population de cellules dont l'activité serait associée aux oscillations  $\gamma$  (voir la section 3.2.3) peut rendre la détection de ce phénomène assez difficile puisque l'activité de ces cellules serait alors noyée au sein de l'activité des autres cellules non phasées.

L'encodage par latence de potentiels d'action au sein des oscillations  $\gamma$  présente plusieurs avantages. Tout d'abord, l'information  $y$  est réinitialisée à hautes fréquences puisque la réception d'inhibition synaptique de manière cyclique permet d'effacer l'état antérieur des neurones (voir section 3.2.1.0). Durant les oscillations  $\gamma$ , les vagues de potentiels d'action transmettent une information mise à jour approximativement toutes les 30ms. Selon cette configuration, les neurones trop peu activés n'ont pas la possibilité d'émettre des potentiels d'action entre les réceptions successives d'inhibition. Ceci peut être interprété comme une discrétisation de l'information, seuls les glomérules dont l'activation dépasse un certain seuil étant pris en compte dans le transfert d'information. Ceci facilite alors la reconnaissance de l'odorant, limitant une activation de base pouvant être considérée comme un bruit de fond. Mais dans le cas d'une reconnaissance fine pour laquelle les glomérules avec une faible activité sont essentiels à la reconnaissance de l'odorant, cette simplification du code peut devenir un obstacle au bon fonctionnement du système. L'augmentation de la fréquence de décharge des neurones récepteurs olfactifs en fonction du débit d'air peut fournir un remède à ce problème. Lors d'une inspiration, la pression s'exerçant sur ces récepteurs augmentant alors leur sensibilité, l'activation résultante au niveau des glomérules peut alors dépasser le seuil permettant l'activation de presque toutes les cellules mitrales lors des oscillations  $\gamma$ . Le code est alors entièrement composé des latences des potentiels d'action et non de la nature des cellules activées puisqu'elles le sont toutes.

Comparativement à un codage par fréquence de décharge, l'envoi d'information sous forme de vagues de potentiels d'action dans un laps de temps d'approximativement 15ms (une demi période d'oscillation) est compatible avec un mécanisme de plasticité synaptique hebbien de type STDP (pour spike-timing dependent plasticity). En effet, la fenêtre temporelle sur laquelle se produit ce mécanisme biologique de plasticité synaptique est de l'ordre de 10 – 20ms [Caporale et Dan, 2008]. Ainsi un neurone recevant une vague de potentiels d'action concentrés dans 15ms bénéficie de toute l'information nécessaire pour se spécialiser ou non dans la détection d'une telle activité.



La forme d'une vague de potentiels d'action concentrée sur 15 ms peut être modifiée lors de sa transmission vers une couche ultérieure de neurones. Les différentes longueurs des projections, des différences de myélinisation entre les axones font que la vague de potentiels d'action reçue par le cortex piriforme peut être différente de celle émise par les cellules mitrales. Cette vague d'activité peut par exemple être perçue par l'un des neurones post-synaptiques comme une vague dont les potentiels d'action ne sont plus concentrés sur une plage temporelle de 15ms mais sont tous synchrones (plage temporelle plus restreinte que celle de 15ms). Dans ces conditions, la détection d'une vague de potentiels d'action particulière est réalisée par la détection d'événements synchrones. Pour cela, la constante de temps du neurone récepteur se doit d'être assez faible [König et al., 1996] afin qu'il se comporte plus comme un détecteur de coïncidences que comme un intégrateur d'activité synaptique.

## Le rôle de l'inhibition synaptique pour la robustesse

Nous avons vu dans la section 3.2 que si la réception d'une inhibition cyclique engendrait un codage par vagues de potentiels d'action avec une remise à zéro des conditions initiales des neurones, elle était aussi un mécanisme générateur de bruit. Avec une excitation constante, la latence de potentiels d'action au sein de chaque vague varie en fonction de la fluctuation du nombre et de la distribution temporelle des événements synaptiques reçus lors de chaque oscillation. Si cette distribution contient un grand nombre d'événements synaptiques, la variation de la sommation des conductances inhibitrices reçues est faible permettant ainsi un codage robuste de l'information au cours des différentes oscillations. La reproductibilité du code neuronal ne dépend donc pas de la reproductibilité des événements synaptiques individuels reçus mais de la quantité de ceux-ci. Pour que l'information transmise par le bulbe olfactif soit fiable, le réseau neuronal ne nécessite pas un réglage fin des poids synaptiques mais plutôt des caractéristiques grossières dans son schéma de connectivité synaptique (un nombre de synapses inhibitrices suffisant). Cette même robustesse pourrait apparaître avec un faible nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus mais pour cela il faudrait que d'une oscillation à l'autre les mêmes événements synaptiques soient reçus aux mêmes instants.

Les oscillations  $\beta$  sont encore assez méconnues. Celles-ci sont sans doute produites en partie par les retours corticaux impactant le bulbe olfactif puisqu'elles ne se produisent que lorsque les connexions liant ces deux structures sont intactes [Kay et al., 2009]. Chez le rat anesthésié, les cellules de la couche plexiforme interne et de la couche granulaire ont une activité qui s'accroît lors de ces oscillations [Buonviso et al., 2003]. De plus le fait que les oscillations  $\beta$  surviennent à la suite de la production d'oscillations  $\gamma$  peut laisser penser que ces oscillations lentes sont issues de la déformation de celles plus rapides ( $\gamma$ ). Cette déformation pourrait être déclenchée par une hausse de l'activité des cellules granulaires ce qui augmenterait le nombre d'événements inhibiteurs reçus par les cellules mitrales conduisant celles-ci à produire des potentiels d'action avec une latence plus longue (voir fig. 3.9), ce qui diminuerait la fréquence d'oscillations du réseau. Les retours corticaux ont la capacité d'augmenter l'activité des cellules granulaires par l'intermédiaire de synapses glutamatergiques [Balu et al., 2007]. Ce mécanisme permettrait d'augmenter le nombre d'événements synaptiques inhibiteurs produits et par conséquent d'améliorer la précision de la réponse des cellules mitrales (voir la section 3.2).

Si tel était le cas, nous aurions une structure neuronale supérieure, le cortex olfactif, dont l'activité permettrait à une structure inférieure, le bulbe olfactif, d'améliorer la précision de son activité. Ce mécanisme ressemblerait à un mécanisme attentionnel top-down (haut-bas). Un premier type d'information serait envoyé par le bulbe olfactif lors des oscillations  $\gamma$ . Ensuite, un contrôle par des aires supérieures aurait pour résultat d'exciter les cellules granulaires afin d'améliorer la précision du code envoyé par les cellules mitrales.

Plutôt qu'une action globale modifiant l'excitabilité de l'ensemble de la population de cellules granulaires, ces retours corticaux sont susceptibles de n'exciter qu'une sous-population de cellules granulaires grâce à leurs synapses glutamatergiques. Ces retours synaptiques hétérogènes serviraient alors à favoriser l'émergence d'une activité oscillante d'une certaine sous-population de cellules mitrales. Ainsi, alors que

dans la section 3.2.3 les sous-populations de cellules mitrales synchrones sont déterminées par la connectivité synaptique, on peut imaginer un même mécanisme dans lequel les sous-populations de cellules mitrales sont en partie définies par les retours corticaux.

Si le code transmis lors des oscillations du réseau neuronal est dépendant du nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus à chaque oscillation, on peut se demander pourquoi ce nombre n'est-il pas toujours très important afin que l'information soit toujours la meilleure possible. Une réponse à cette question peut être en rapport avec le coût métabolique d'une telle stratégie. En effet, l'augmentation de l'activité des cellules inhibitrices se traduit par une augmentation de l'interaction synaptique ce qui accroît le nombre de molécules d'ATP consommées [Laughlin1 et al., 1998]. Avec l'augmentation de la proportion de la masse du système nerveux, on peut imaginer que des stratégies ont été mises en place afin de limiter la consommation énergétique du système lorsque celle-ci n'est pas requise. Par contre, quand une information est potentiellement intéressante et mérite une étude plus précise, le système pourrait déclencher un autre régime de fonctionnement plus performant mais également plus gourmand en énergie. C'est ce que pourraient réaliser les retours corticaux en activant les cellules granulaires du bulbe olfactif passant des oscillations  $\gamma$  aux oscillations  $\beta$ .

### 3 Conclusion

L'objectif de cette thèse est d'améliorer les connaissances que nous avons du système olfactif chez le rongeur. Outre la compréhension de la voie sensorielle olfactive, l'espoir est grand de pouvoir étendre à d'autres structures les découvertes qui peuvent y être faites. Les oscillations, le codage par latence de potentiels d'action sont des problématiques qui constituent un renouveau important des neurosciences computationnelles depuis une quinzaine d'années. Le paradigme utilisé (celui de la modélisation en neurosciences computationnelles) est une approche qui consiste bien souvent à idéaliser les réseaux biologiques sous forme de modèles simplifiés permettant une analyse mathématique ou calculatoire. D'autres études, tant en neurophysiologie qu'en modélisation, sont nécessaires pour mieux comprendre le système nerveux. Ces deux approches sont complémentaires puisque la première, la neurophysiologie, étudie un système très complexe avec des moyens de mesures limités alors que la seconde, la modélisation informatique, étudie des systèmes dont la complexité est limitée (comparativement au système biologique) avec des moyens de mesures très étendus. Ces deux approches tentent chacune de remédier à leurs limitations respectives. Les méthodes biologiques commencent à permettre des enregistrements intracellulaires sur des animaux vivants et les performances informatiques permettent la modélisation de réseaux de plus en plus complexes.

Lorsque l'on travaille en modélisation, il faut garder à l'esprit ce dicton : "La carte n'est pas le territoire". Ceci résume la limitation principale de la modélisation informatique et mathématique comme moyen d'investigation du monde réel, notamment en ce qui concerne les neurosciences. Ce n'est pas parce qu'un modèle produit des résultats semblables à ceux observés dans le monde réel que ces derniers sont produits par les mêmes mécanismes. Cette démarche fournit juste des conditions suffisantes pour l'observation d'un comportement mais non les conditions nécessaires. On peut souvent trouver de nombreux modèles expliquant une même observation empirique. L'intérêt scientifique des modèles informatiques dans les neurosciences se situe d'une part dans la synthèse des relations empiriques entre les différentes grandeurs mesurées en expressions mathématiques et dans le fait de pouvoir les valider comme suffisantes pour expliquer un phénomène et d'autre part dans la prédiction du changement de comportement si les relations entre les variables sont modifiées.

Ces travaux de thèse essayent de couvrir ces différents aspects : une analyse des données biologiques montre le lien entre l'inhibition synaptique et l'activité des cellules mitrales ; une modélisation informatique présente l'inhibition latérale des cellules mitrales via des cellules inhibitrices comme étant un mécanisme réaliste pour expliquer l'activité du bulbe olfactif et une extension de ce modèle permet de prédire une stratégie de codage ainsi qu'une condition préalable à la bonne transmission de l'information

olfactive.

Au bord de leur étang, les antilopes (voir la première section du premier chapitre de ce document) sentent donc de toutes leurs forces. A leur insu, leurs cellules mitrales rentrent en interaction avec les cellules granulaires, ce qui génère une activité oscillante permettant de transmettre les informations olfactives aux structures neuronales ultérieures qui déclencheront ou non la fuite. Tout cela, ces beaux animaux n'en ont pas conscience. Ce qui est normal, ce sont des antilopes.

# Annexe A

## Figures

### A.0.1 Traitement du signal

Le potentiel de champ local (PCL)

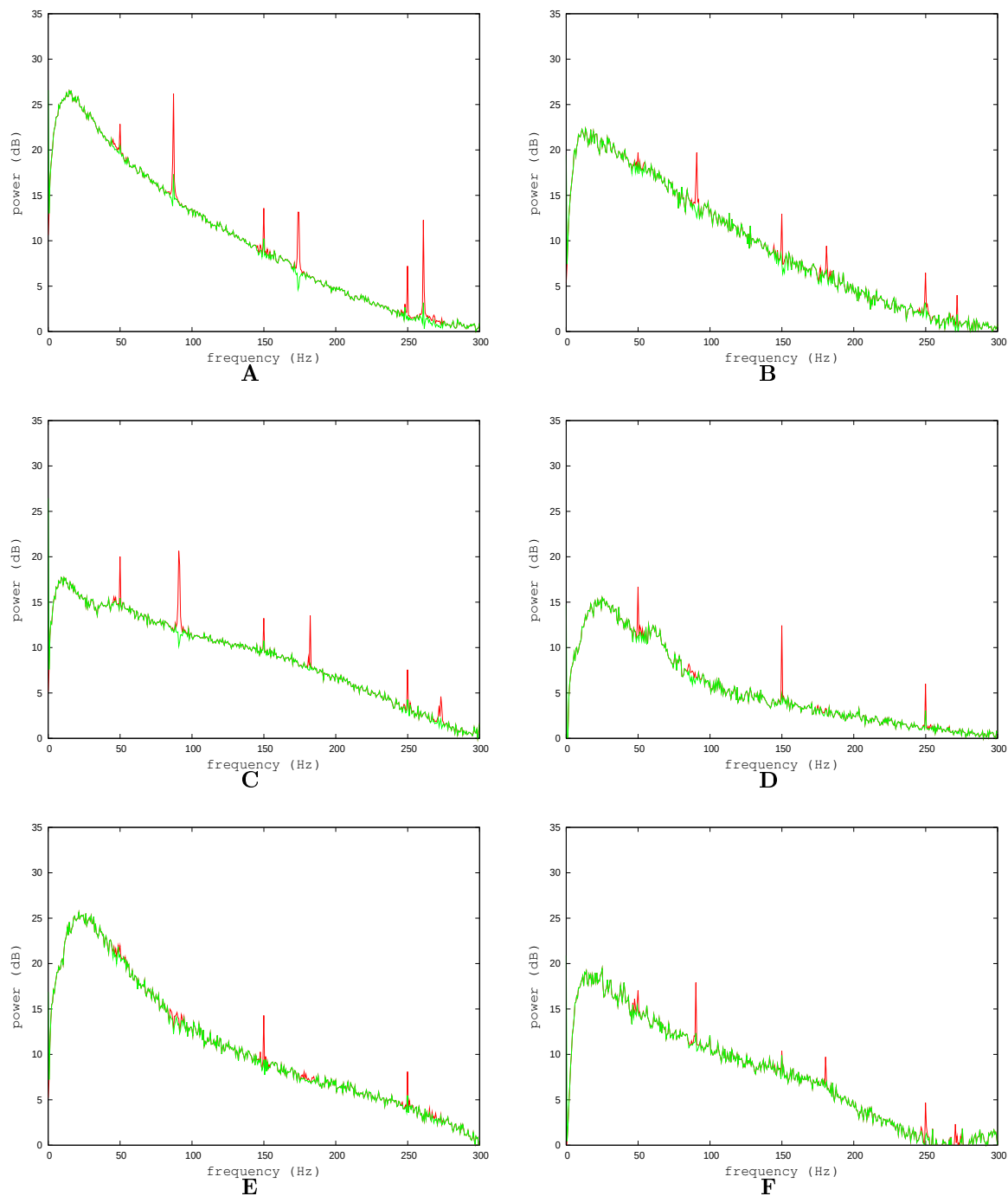


FIG. A.1 – Illustration du filtrage de bruit sur le signal du PCL sans injection de gabazine. A rouge, le spectre de puissance du PCL exprimé en décibels, avant la procédure de filtrage. En vert, le même spectre après l'atténuation à 50Hz, 90Hz, 150Hz, 180Hz, 250Hz. **A** pour la tranche 1. **B** : pour la tranche 2. **C** : pour la tranche 3. **D** : pour la tranche 4. **E** : pour la tranche 5. **F** : pour la tranche 6.

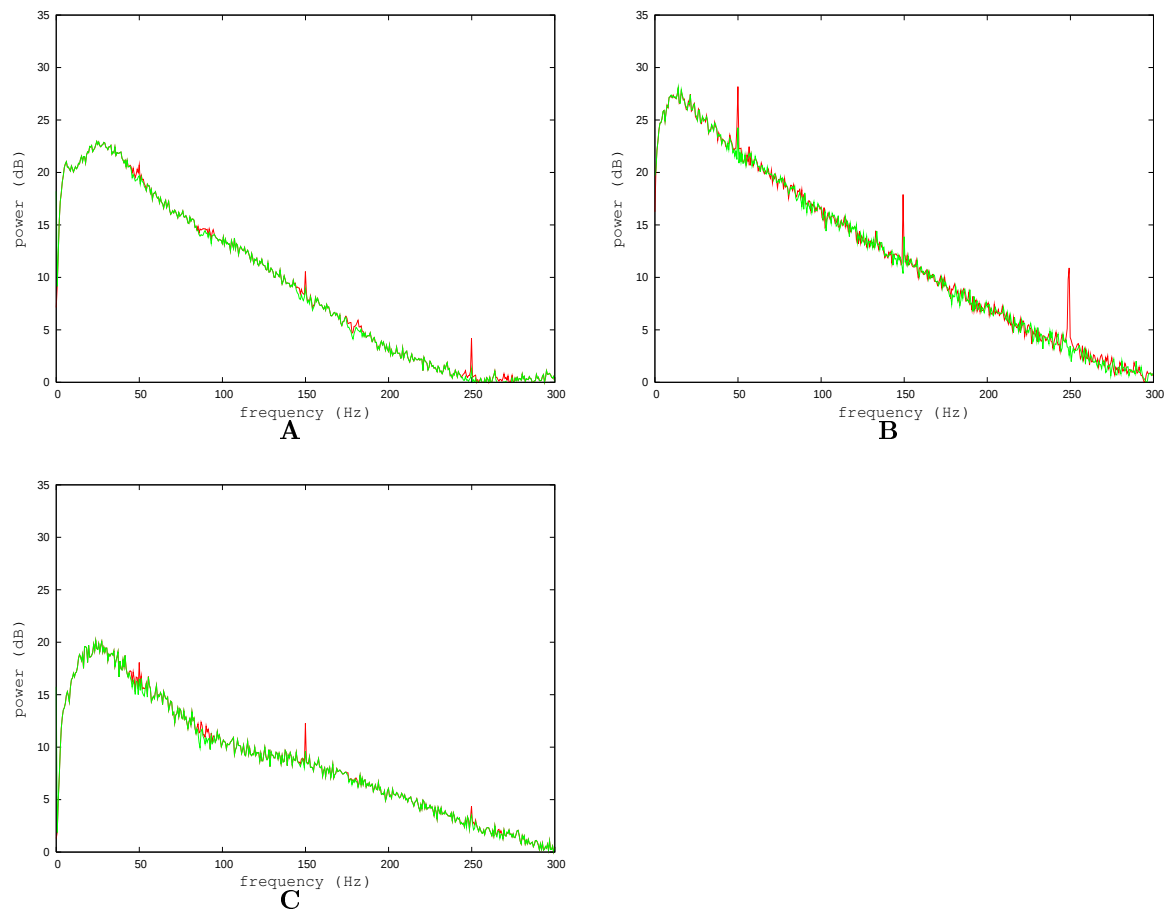


FIG. A.2 – Illustration du filtrage de bruit sur le signal du PCL sans injection de gabazine. A rouge, le spectre de puissance du PCL exprimé en décibels, avant la procédure de filtrage. En vert, le même spectre après l'atténuation à 50Hz, 90Hz, 150Hz, 180Hz, 250Hz. **A** pour la tranche 7. **B** : pour la tranche 8. **C** : pour la tranche 9.

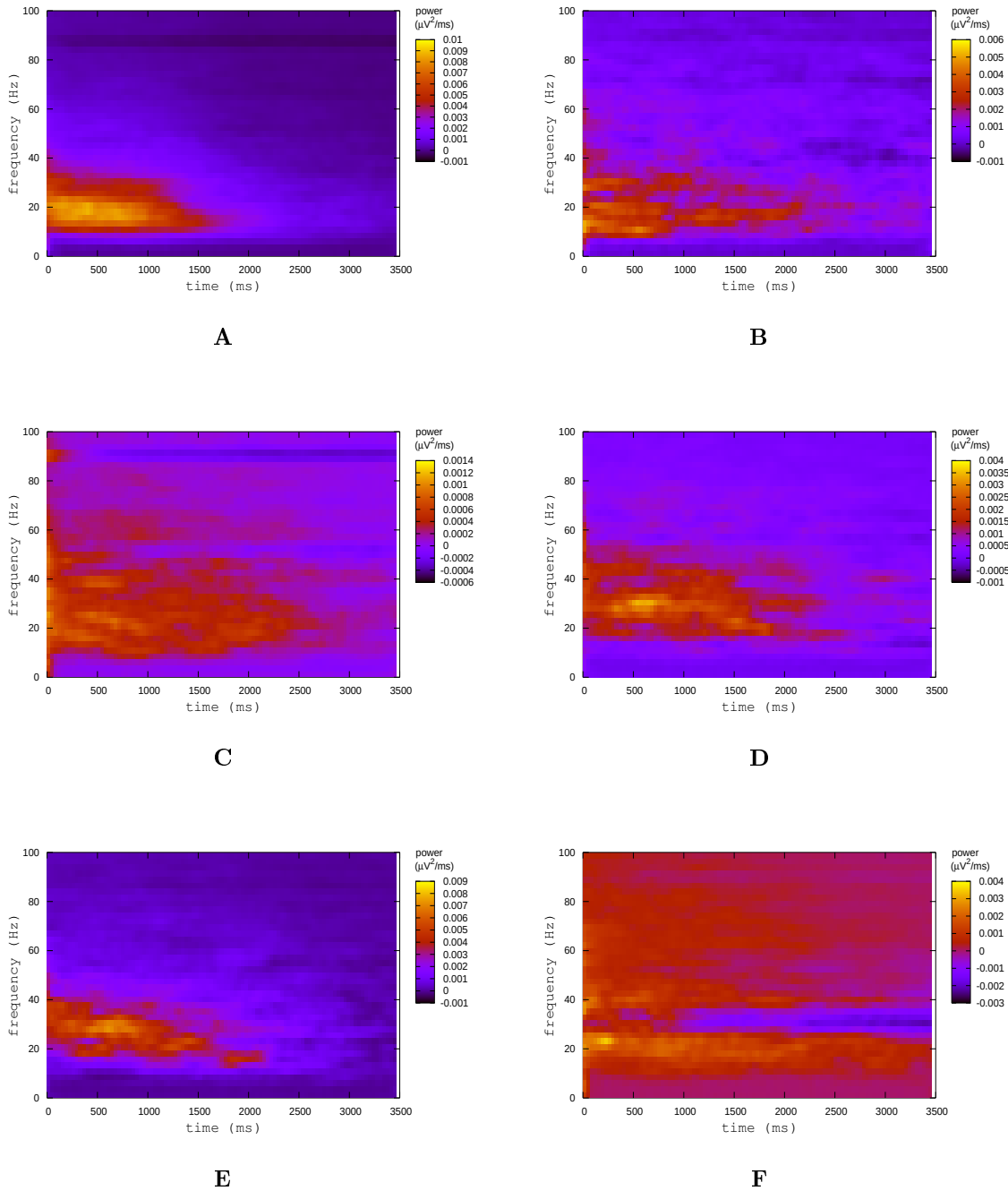


FIG. A.3 – Spectrogramme de puissance entre le PCL avant et après la stimulation sans injection de gabazine. **A** pour la tranche 1. **B** pour la tranche 2. **C** pour la tranche 3. **D** pour la tranche 4. **E** pour la tranche 5. **F** pour la tranche 6.

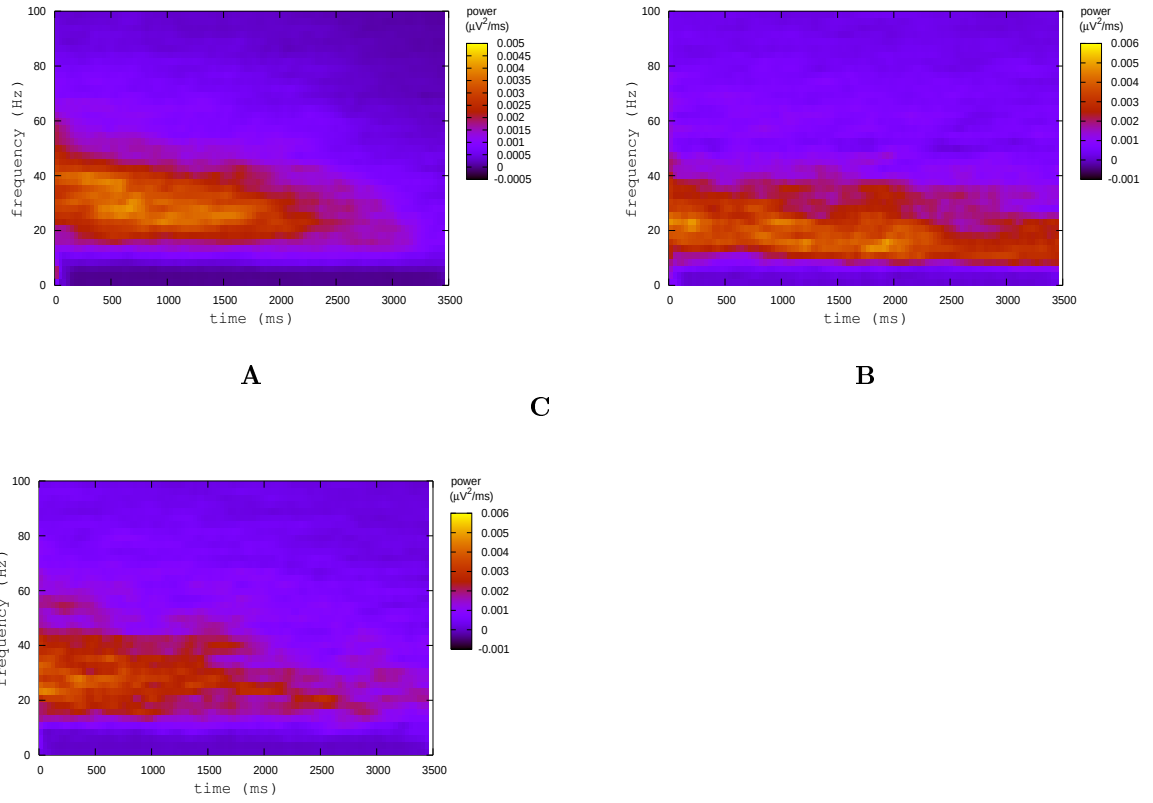


FIG. A.4 – Spectrogramme de puissance entre le PCL avant et après la stimulation sans injection de gabazine. **A** pour la tranche 7. **B** pour la tranche 8. **C** pour la tranche 9.



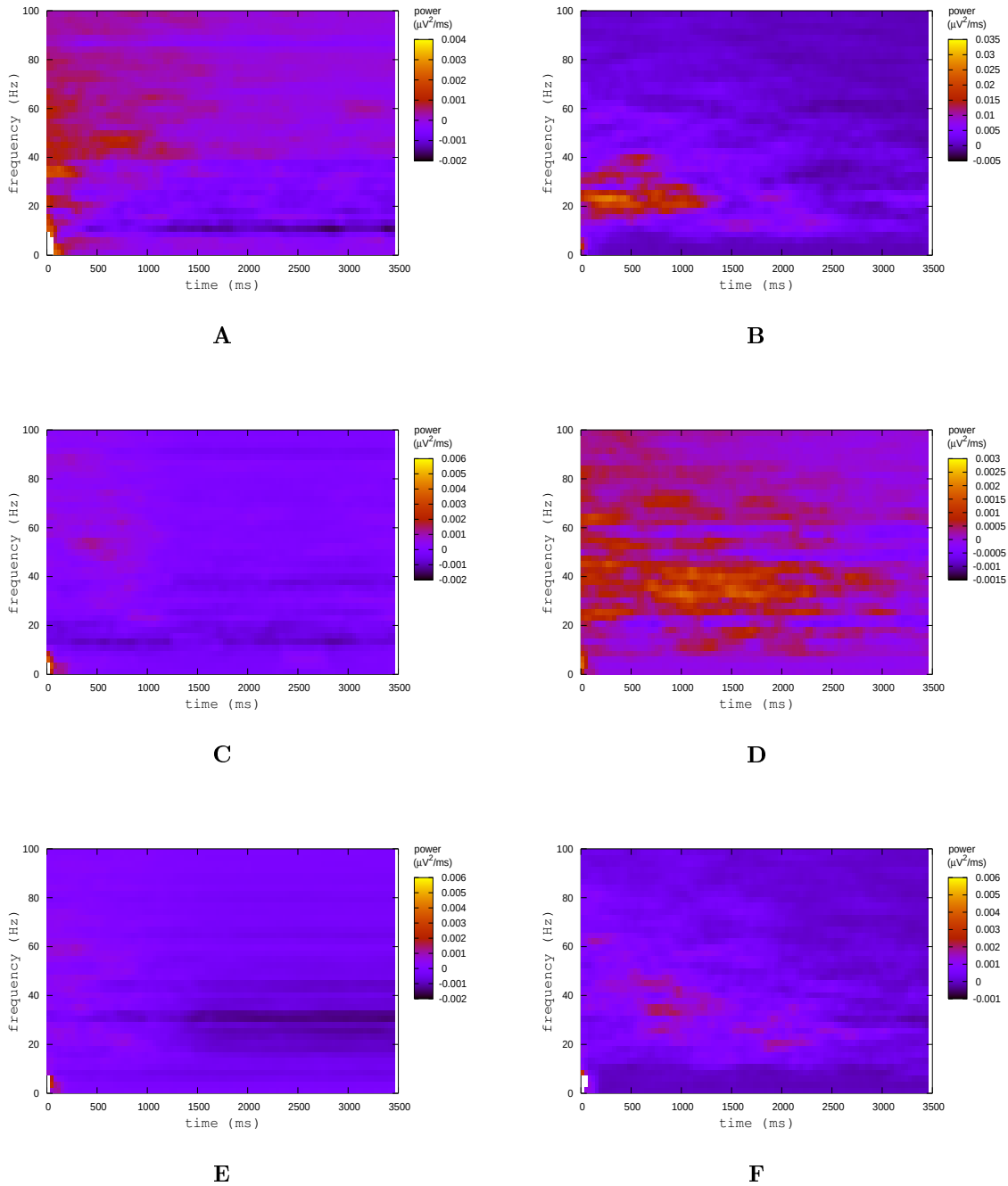


FIG. A.5 – Spectrogramme de puissance entre le PCL avant et après la stimulation avec injection de gabazine. **A** pour la tranche 1. **B** pour la tranche 2. **C** pour la tranche 3. **D** pour la tranche 4. **E** pour la tranche 5. **F** pour la tranche 6.

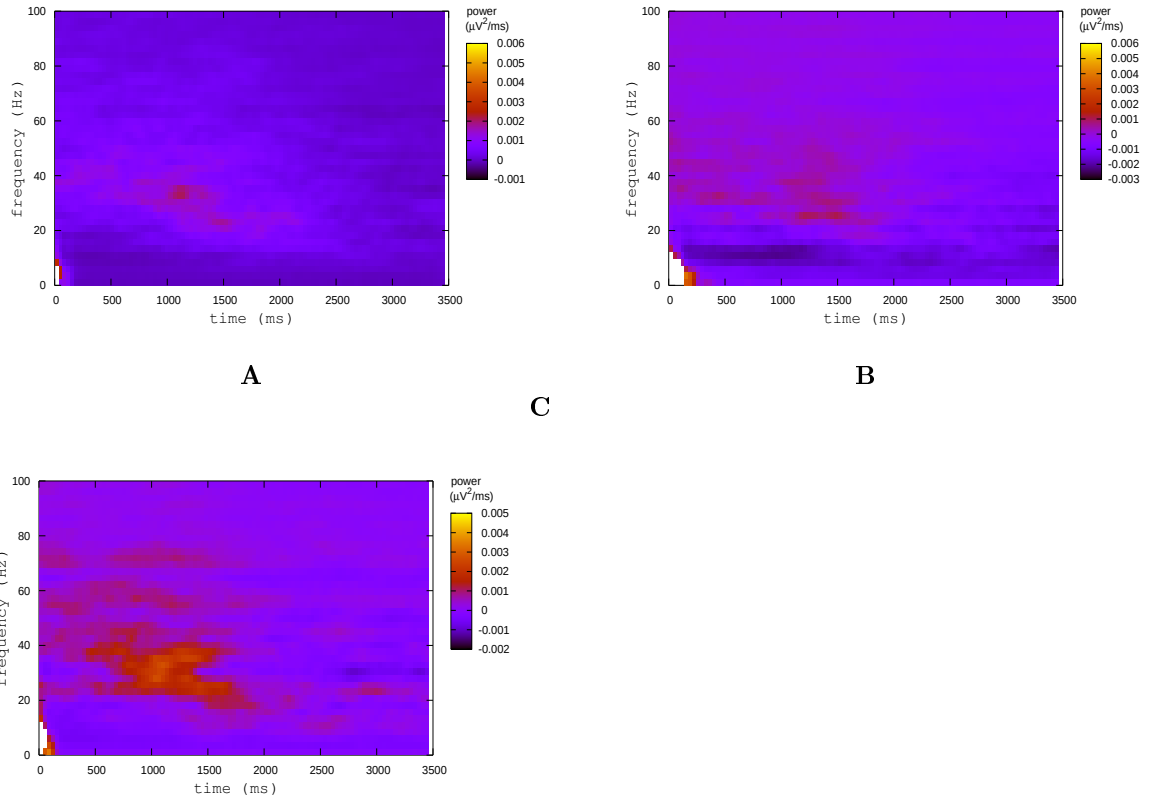


FIG. A.6 – Spectrogramme de puissance entre le PCL avant et après la stimulation avec injection de gabazine. **A** pour la tranche 7. **B** pour la tranche 8. **C** pour la tranche 9.

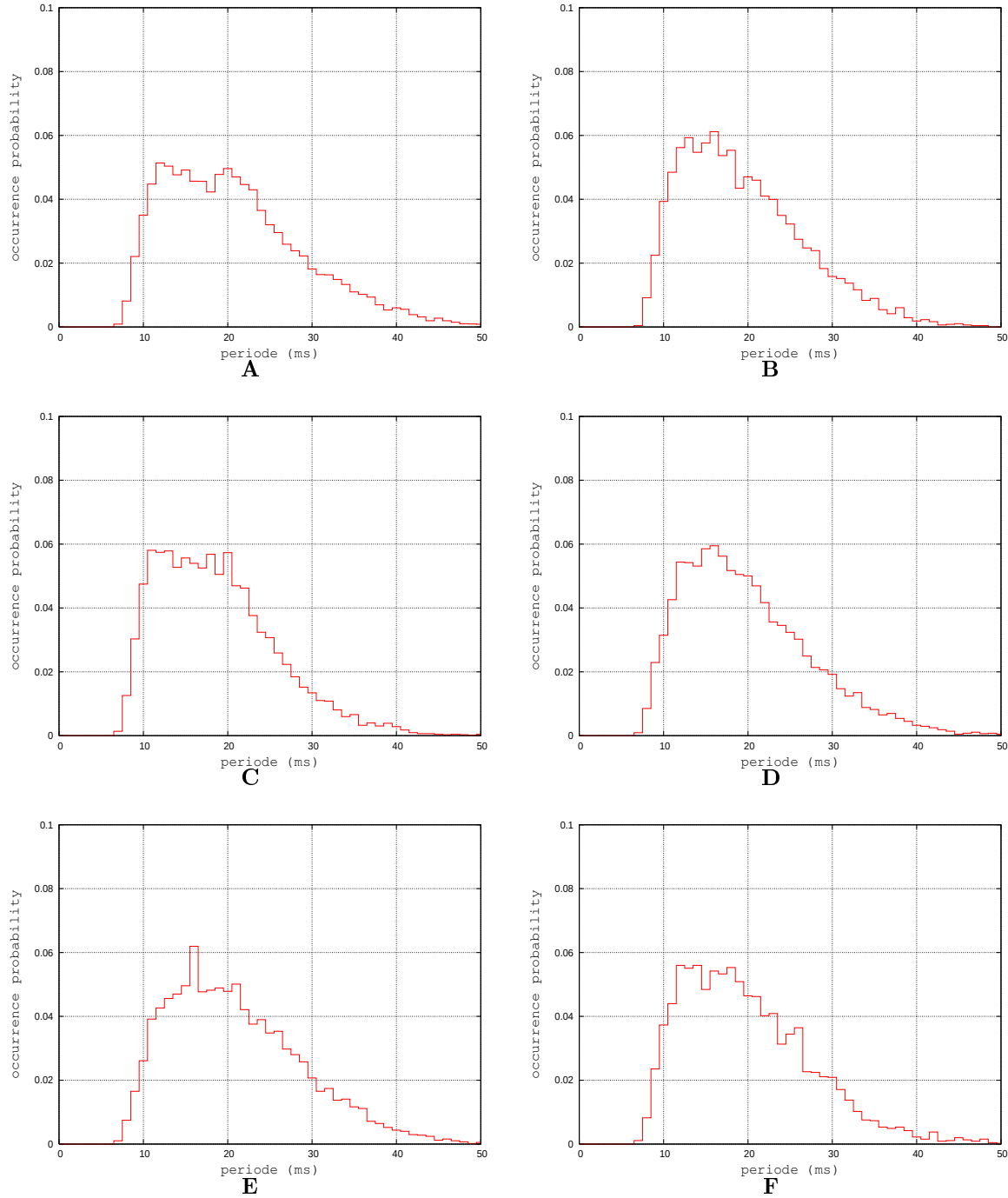


FIG. A.7 – Histogrammes présentant le nombre de périodes de PCL détectées en fonction de la durée de cette période. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la totalité. **A** pour la tranche 1. **B** pour la tranche 2. **C** pour la tranche 3. **D** pour la tranche 4. **E** pour la tranche 5. **F** pour la tranche 6.

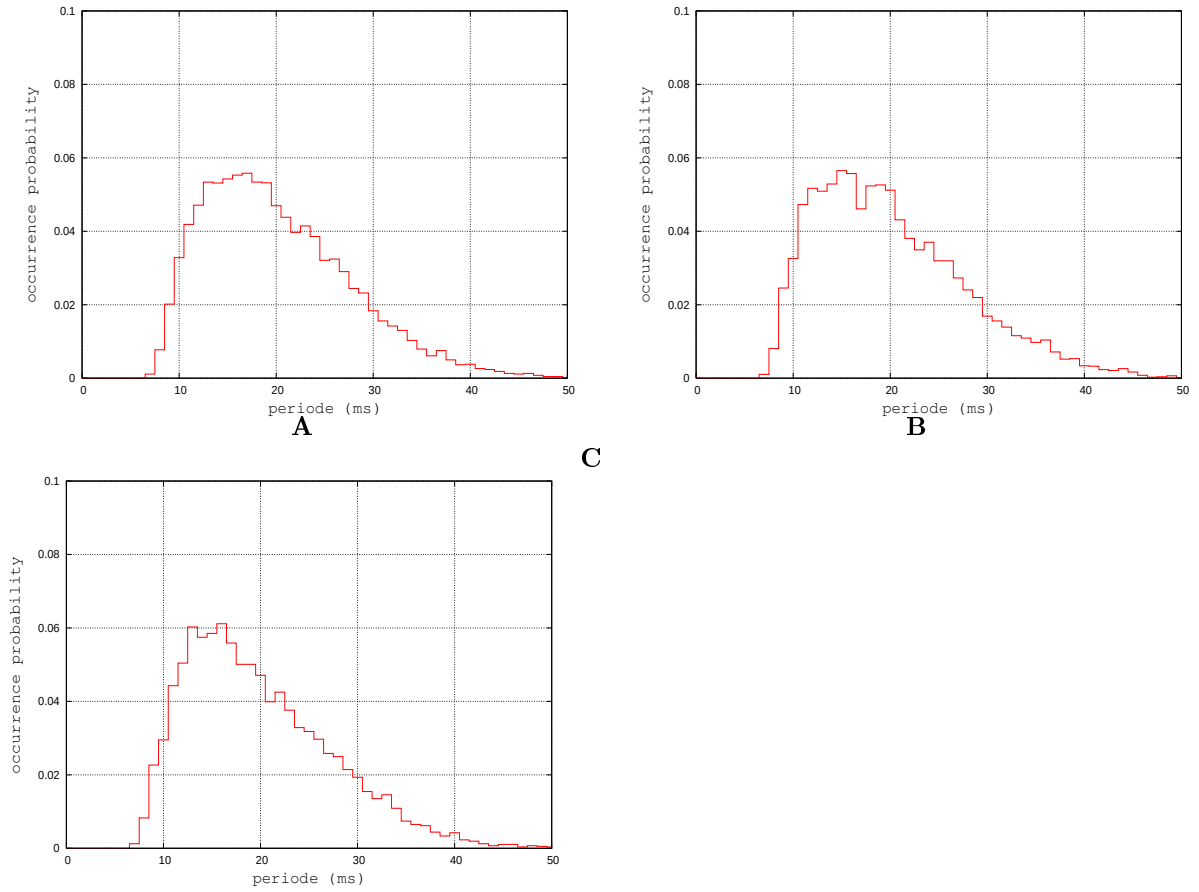


FIG. A.8 – Histogrammes présentant le nombre de périodes de PCL détectées en fonction de la durée de cette période. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la totalité. **A** pour la tranche 7. **B** pour la tranche 8. **C** pour la tranche 9.

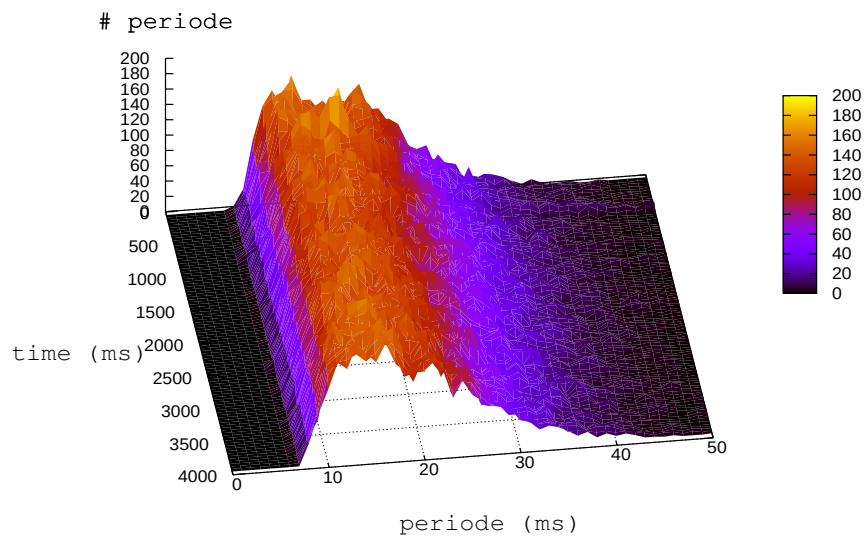


FIG. A.9 – Histogramme présentant le nombre de périodes de LFP détectées en fonction de leurs durées et du temps

**A.0.2 Les PAs extracellulaires**

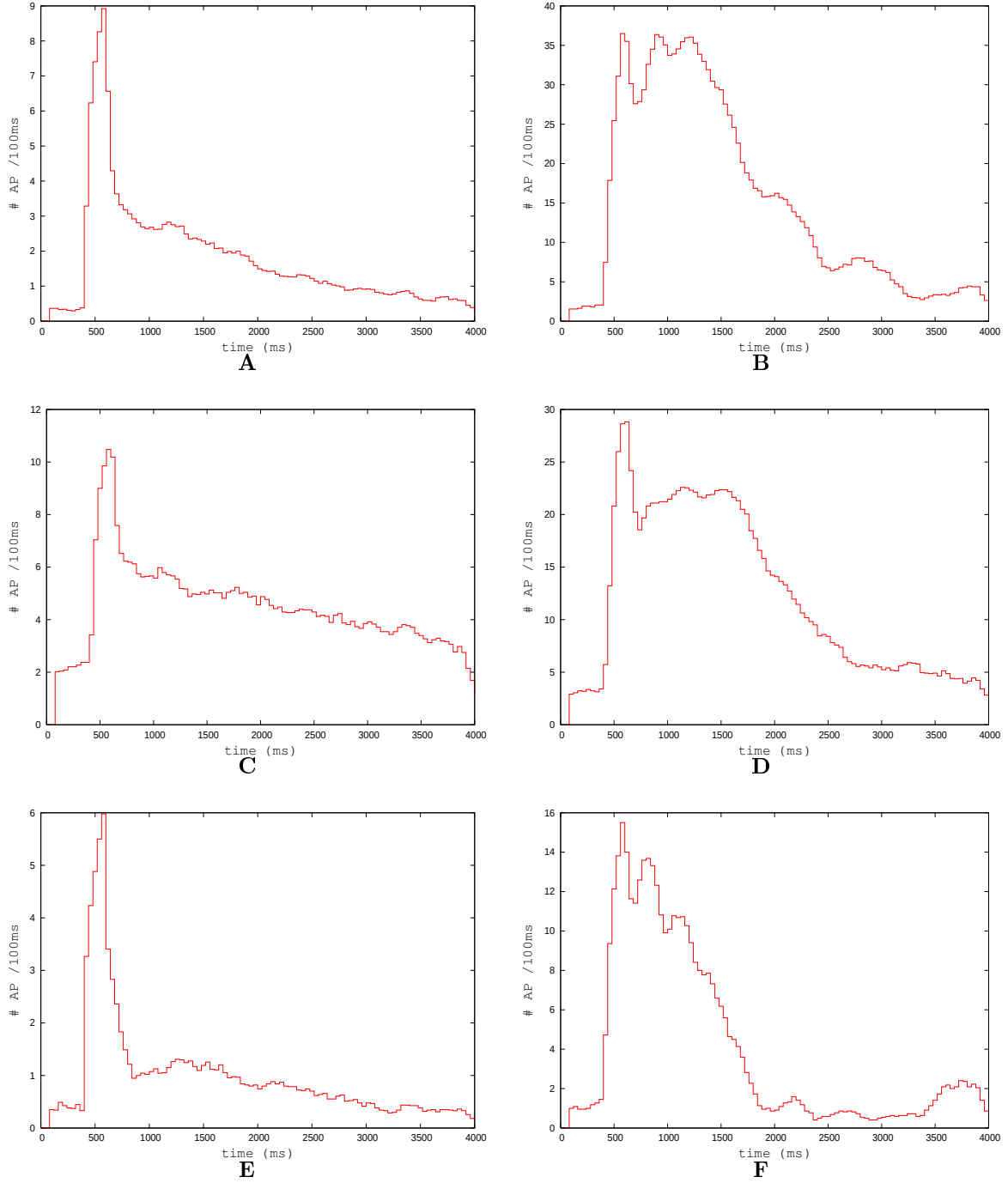


FIG. A.10 – Histogrammes d’occurrence de PA extracellulaires détectés en fonction du temps. **A** pour la tranche 1 sans gabazine. **B** pour la tranche 1 avec gabazine. **C** pour la tranche 2 sans gabazine. **D** pour la tranche 2 avec gabazine. **E** pour la tranche 3 sans gabazine. **F** pour la tranche 3 avec gabazine.

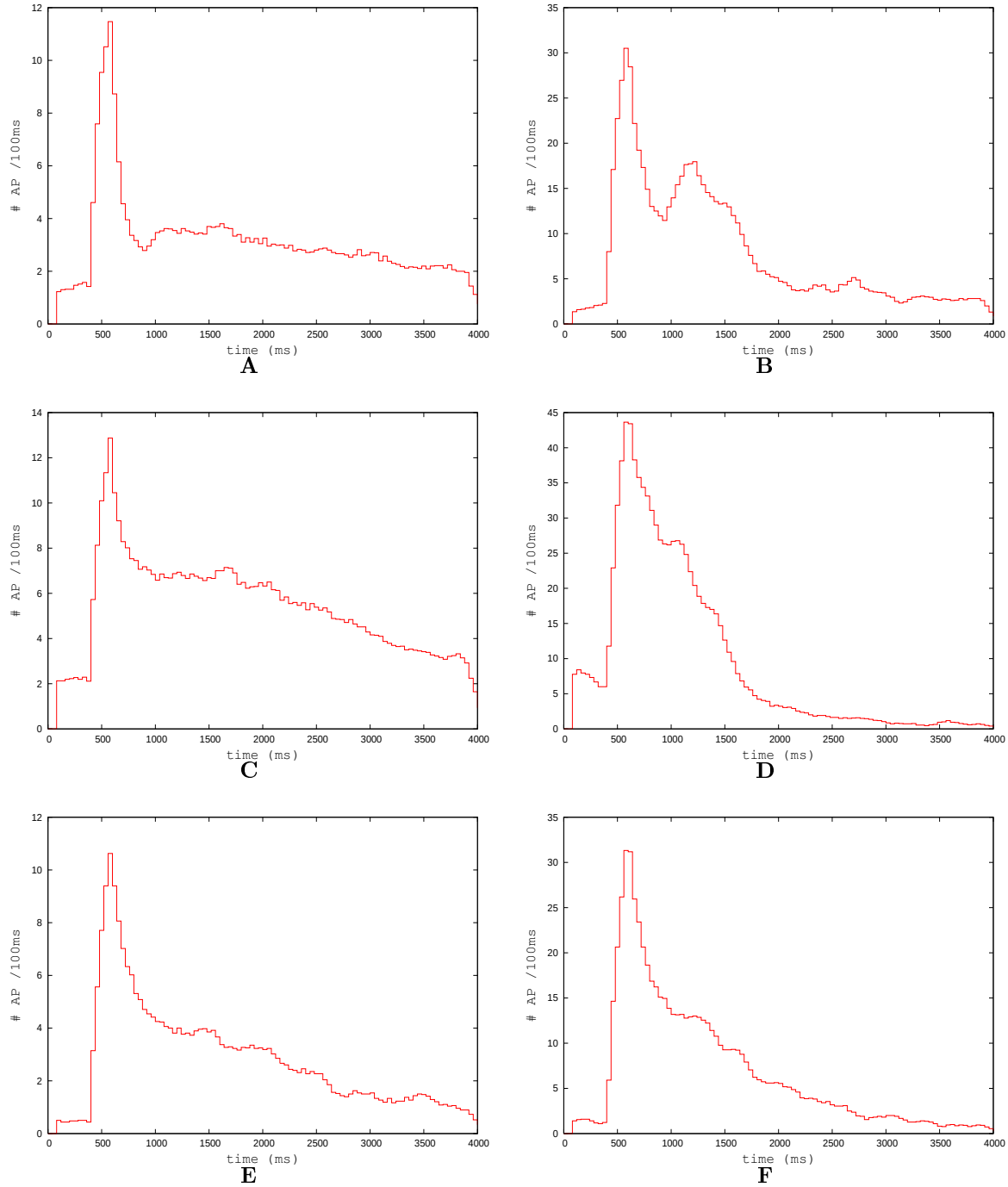


FIG. A.11 – Histogrammes d’occurrence de PA extracellulaires détectés en fonction du temps. **A** pour la tranche 4 sans gabazine. **B** pour la tranche 4 avec gabazine. **C** pour la tranche 5 sans gabazine. **D** pour la tranche 5 avec gabazine. **E** pour la tranche 6 sans gabazine. **F** pour la tranche 6 avec gabazine.

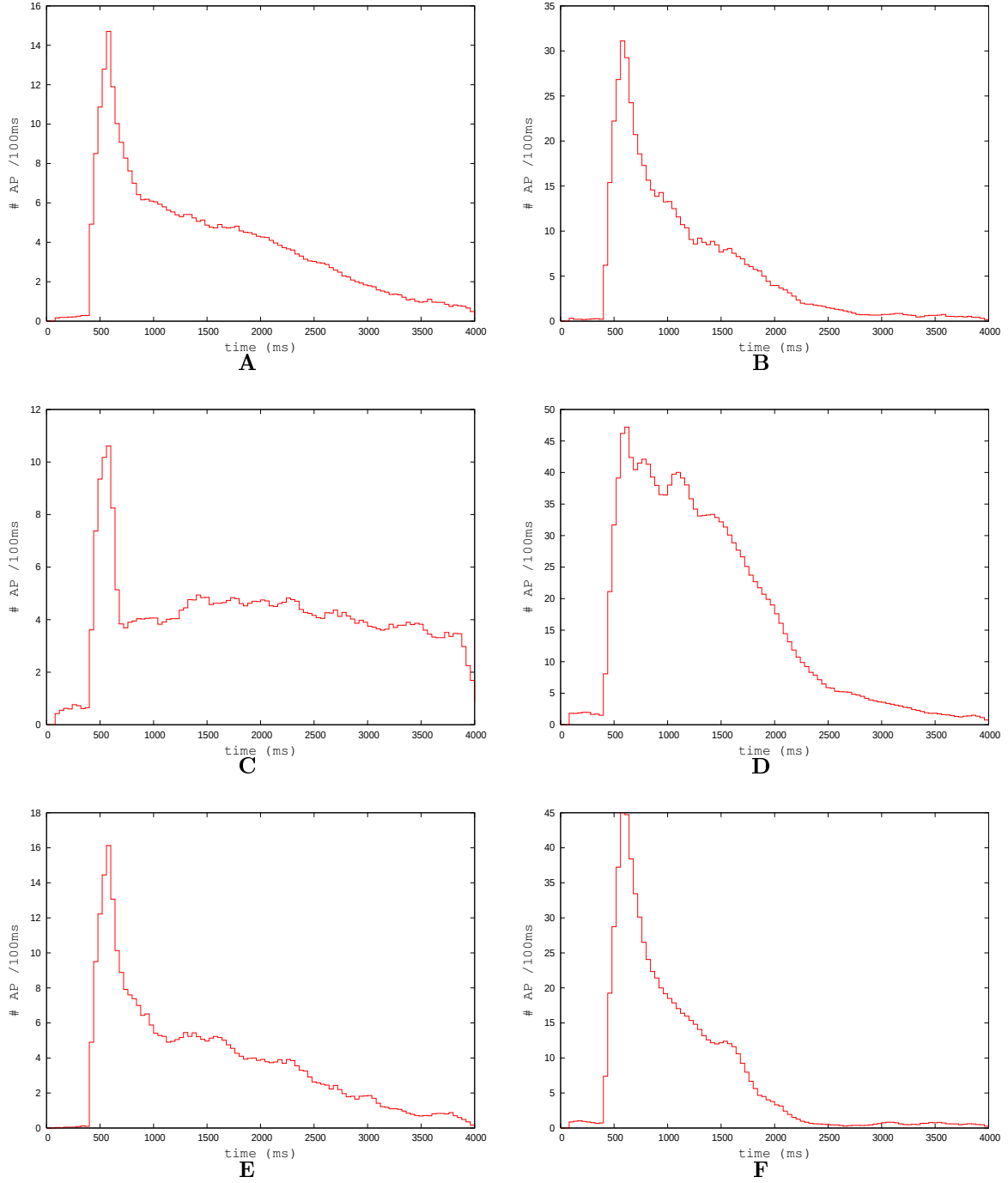


FIG. A.12 – Histogrammes d’occurrence de PA extracellulaires détectés en fonction du temps. **A** pour la tranche 7 sans gabazine. **B** pour la tranche 7 avec gabazine. **C** pour la tranche 8 sans gabazine. **D** pour la tranche 8 avec gabazine. **E** pour la tranche 9 sans gabazine. **F** pour la tranche 9 avec gabazine.



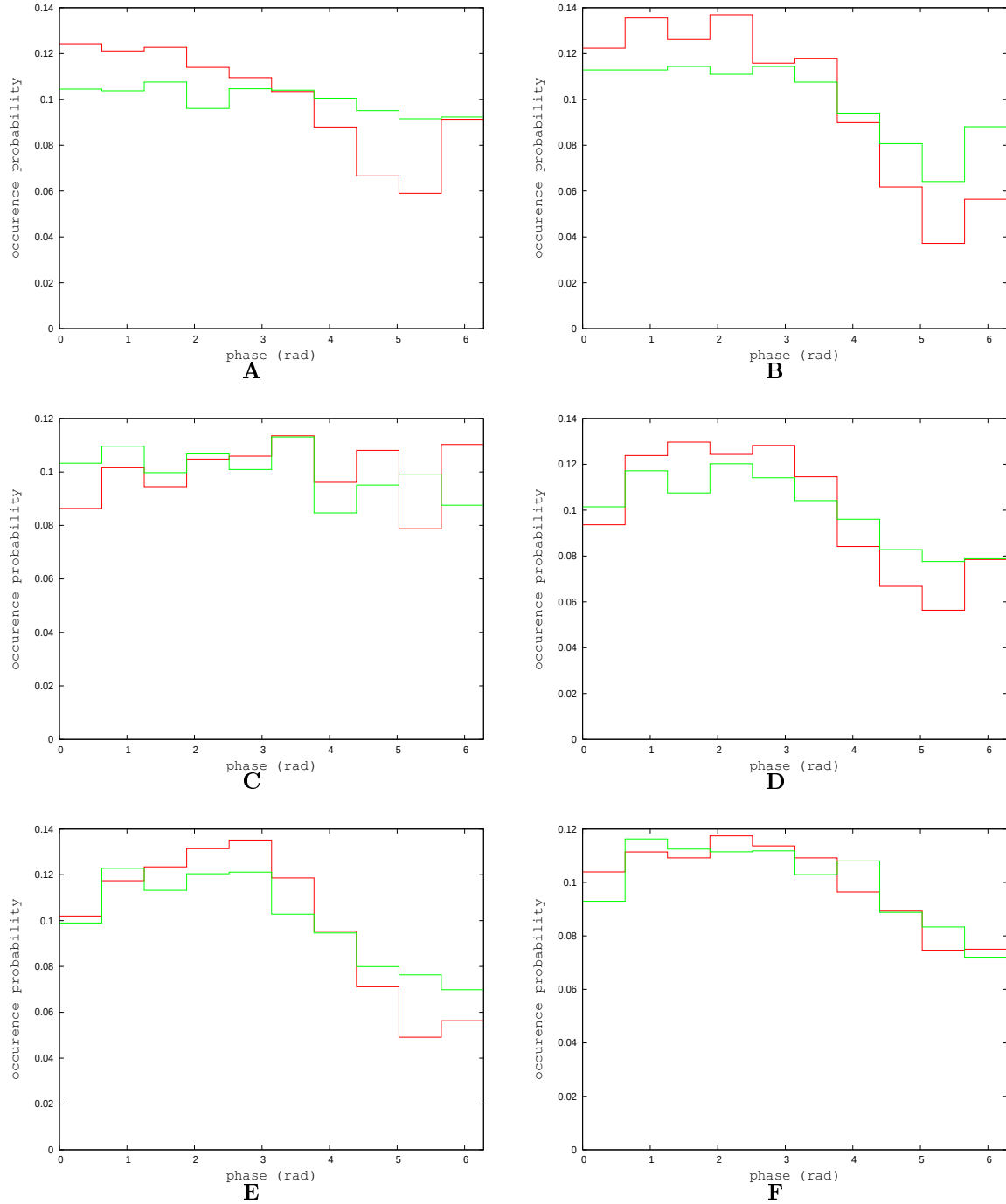


FIG. A.13 – Histogrammes présentant la distribution de phases des PAs multi-unitaires sans injection (en rouge) et avec injection (en vert) de gabazine. **A** pour la tranche 1. **B** pour la tranche 2. **C** pour la tranche 3. **D** pour la tranche 4. **E** pour la tranche 5. **F** pour la tranche 6.

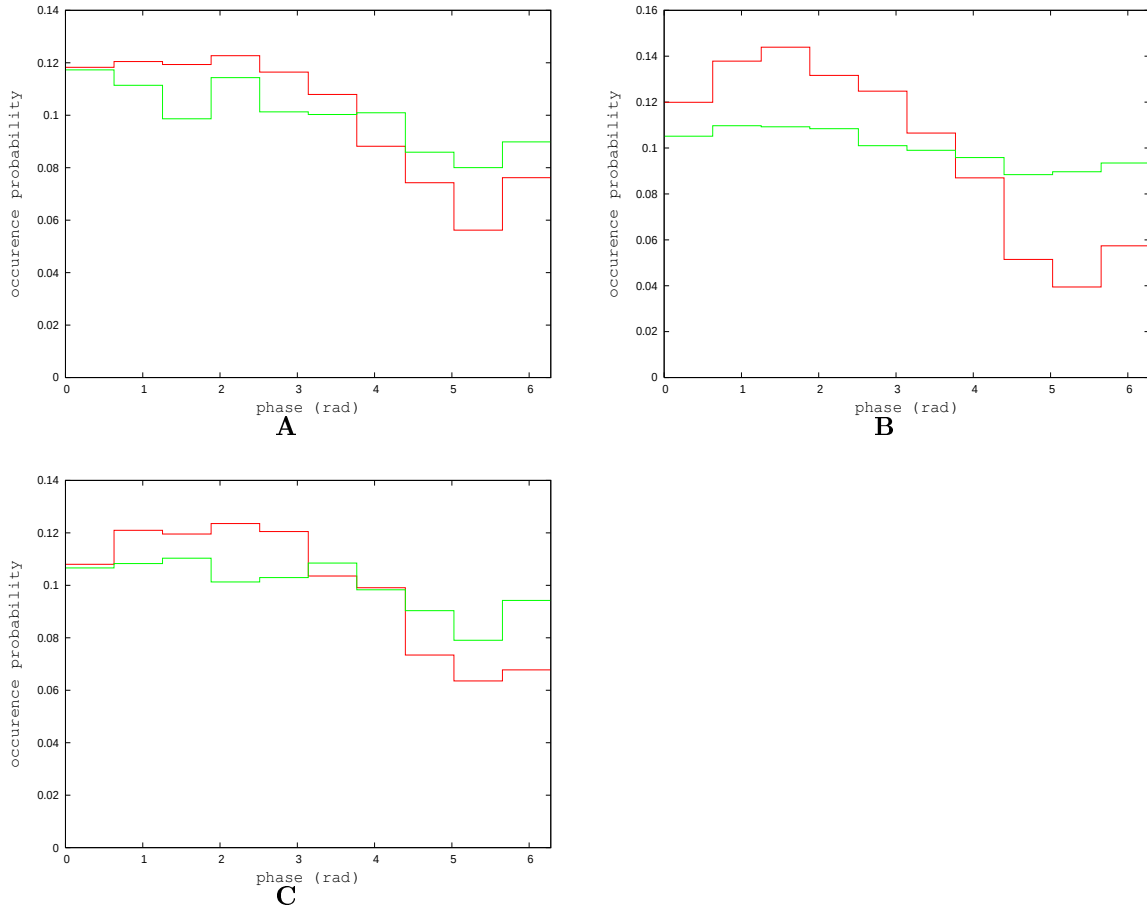


FIG. A.14 – Histogrammes présentant la distribution de phases des PAs multi-unitaires sans injection (en rouge) et avec injection (en vert) de gabazine. **B** pour la tranche 7. **C** pour la tranche 8. **D** pour la tranche 9.

### **A.0.3 Enregistrements intracellulaire**

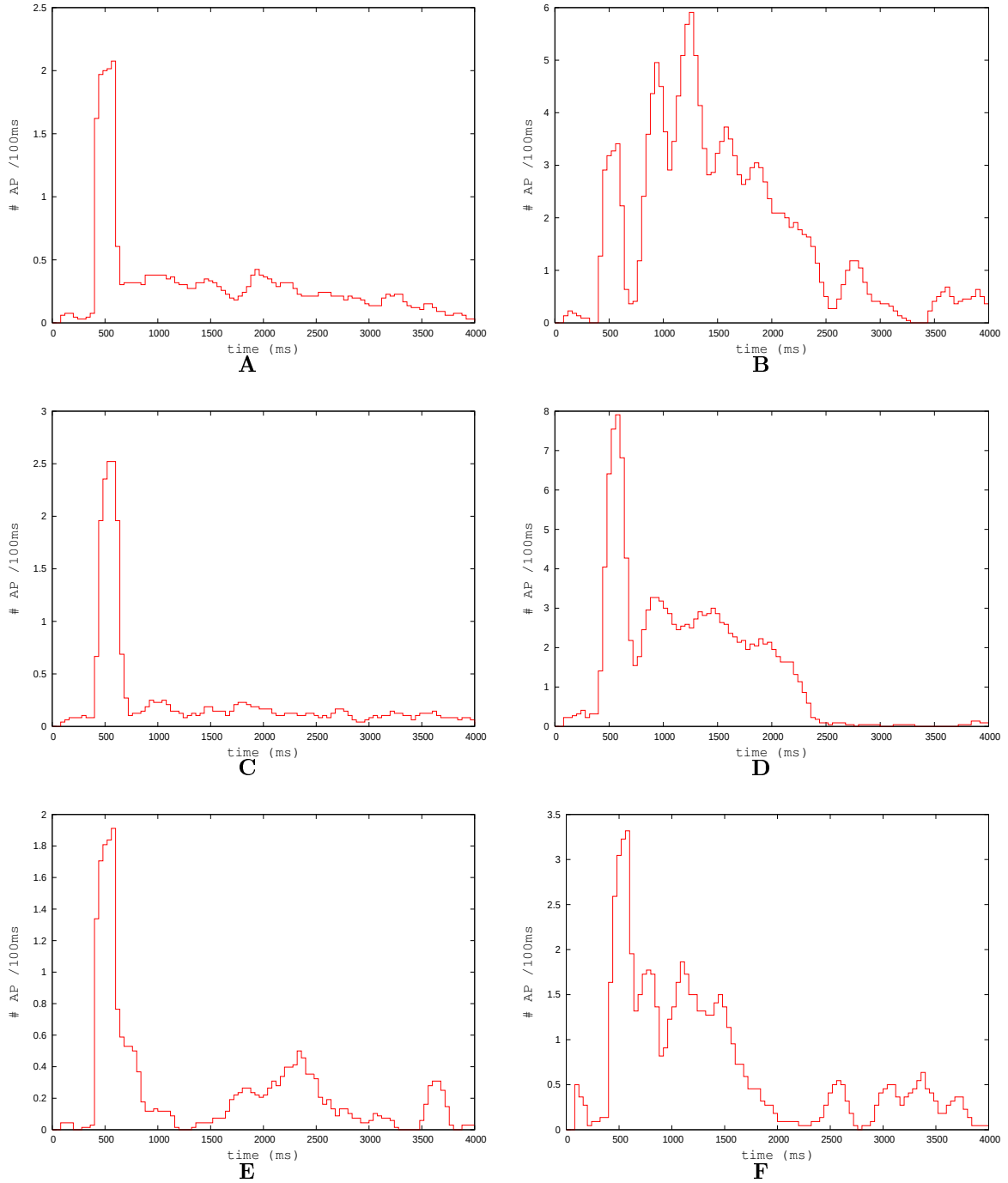


FIG. A.15 – Histogrammes d’occurrence de PA intracellulaires détectés en fonction du temps. **A** pour la tranche 1 sans gabazine. **B** pour la tranche 1 avec gabazine. **C** pour la tranche 2 sans gabazine. **D** pour la tranche 2 avec gabazine. **E** pour la tranche 3 sans gabazine. **F** pour la tranche 3 avec gabazine.

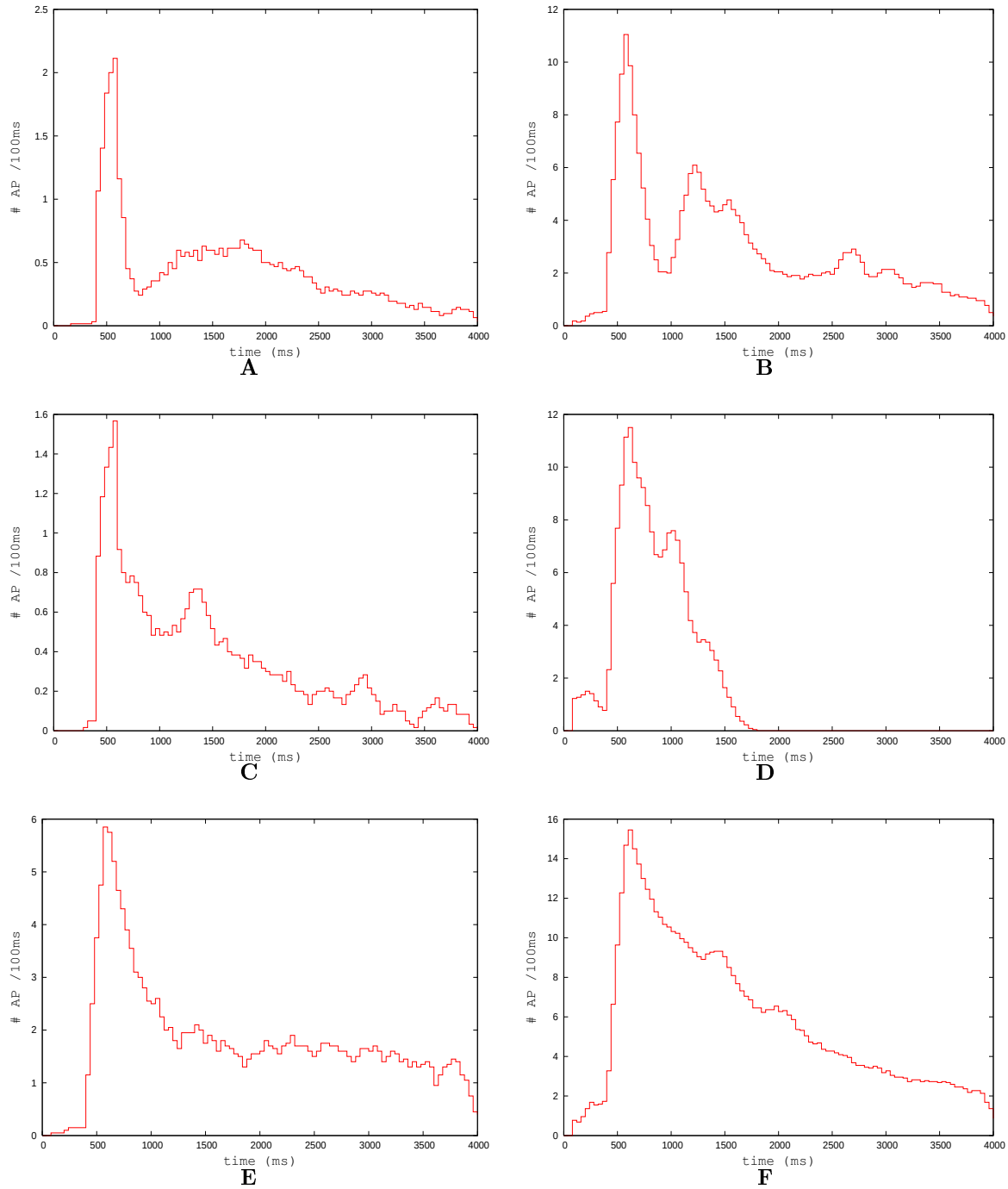


FIG. A.16 – Histogrammes d’occurrence de PA intracellulaires détectés en fonction du temps. **A** pour la tranche 4 sans gabazine. **B** pour la tranche 4 avec gabazine. **C** pour la tranche 5 sans gabazine. **D** pour la tranche 5 avec gabazine. **E** pour la tranche 6 sans gabazine. **F** pour la tranche 6 avec gabazine.

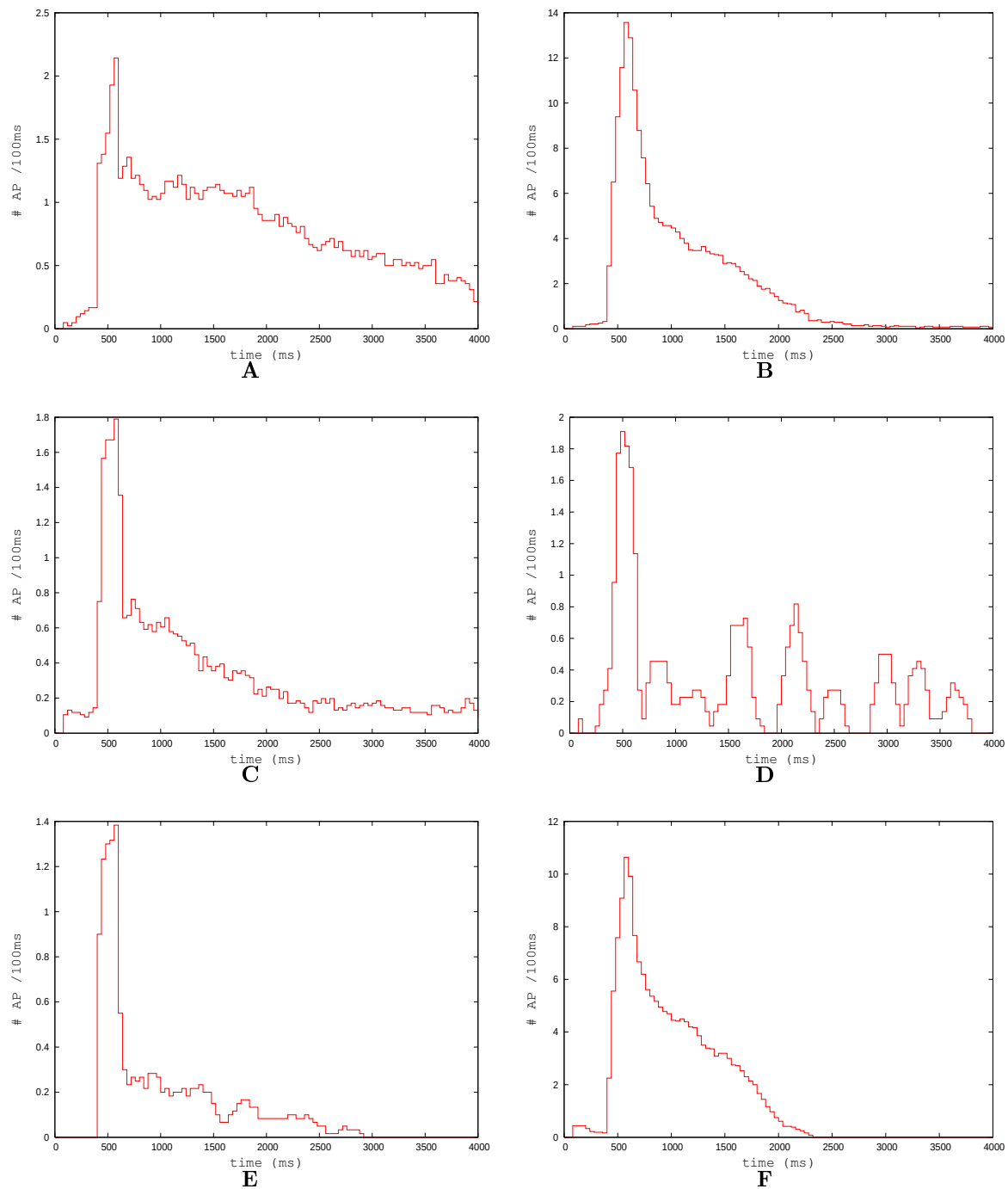


FIG. A.17 – Histogrammes d’occurrence de PA intracellulaires détectés en fonction du temps. **A** pour la tranche 7 sans gabazine. **B** pour la tranche 7 avec gabazine. **C** pour la tranche 8 sans gabazine. **D** pour la tranche 8 avec gabazine. **E** pour la tranche 9 sans gabazine. **F** pour la tranche 9 avec gabazine.

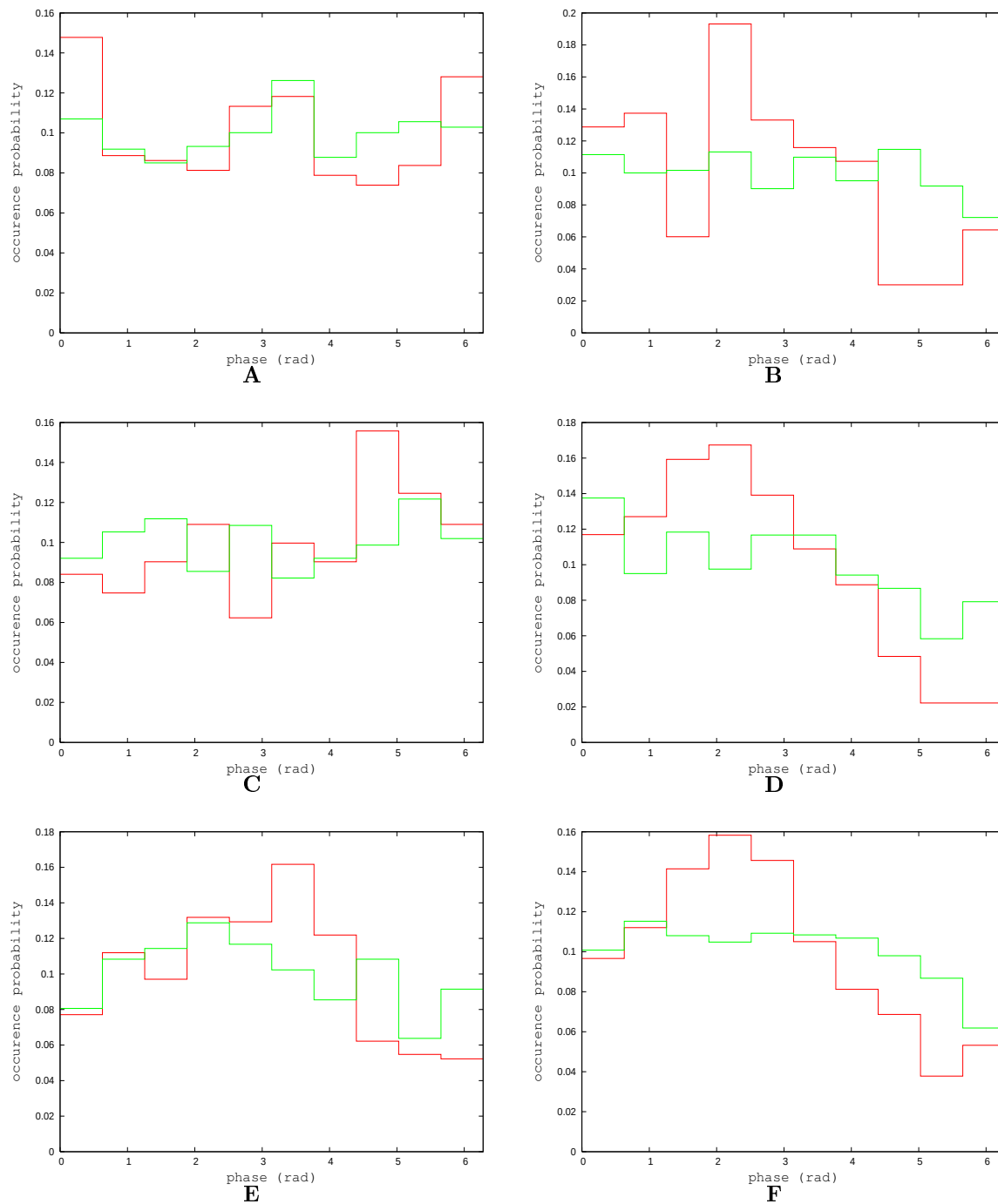


FIG. A.18 – Histogrammes présentant la distribution de phases des PAs intracellulaires sans injection (en rouge) et avec injection (en vert) de gabazine. **A** pour la tranche 1. **B** pour la tranche 2. **C** pour la tranche 3. **D** pour la tranche 4. **E** pour la tranche 5. **F** pour la tranche 6.

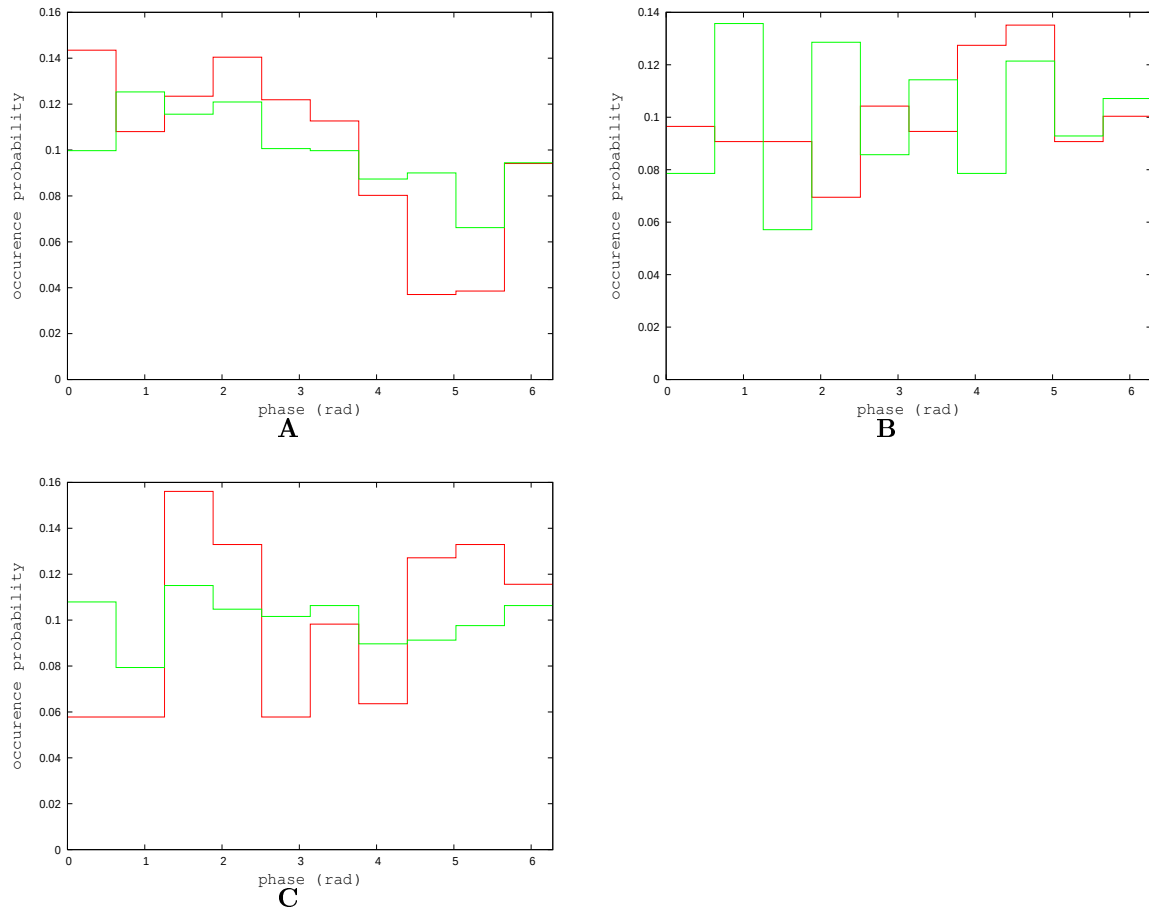


FIG. A.19 – Histogrammes présentant la distribution de phases des PAs intracellulaires sans injection (en rouge) et avec injection (en vert) de gabazine. **B** pour la tranche 7. **C** pour la tranche 8. **D** pour la tranche 9.



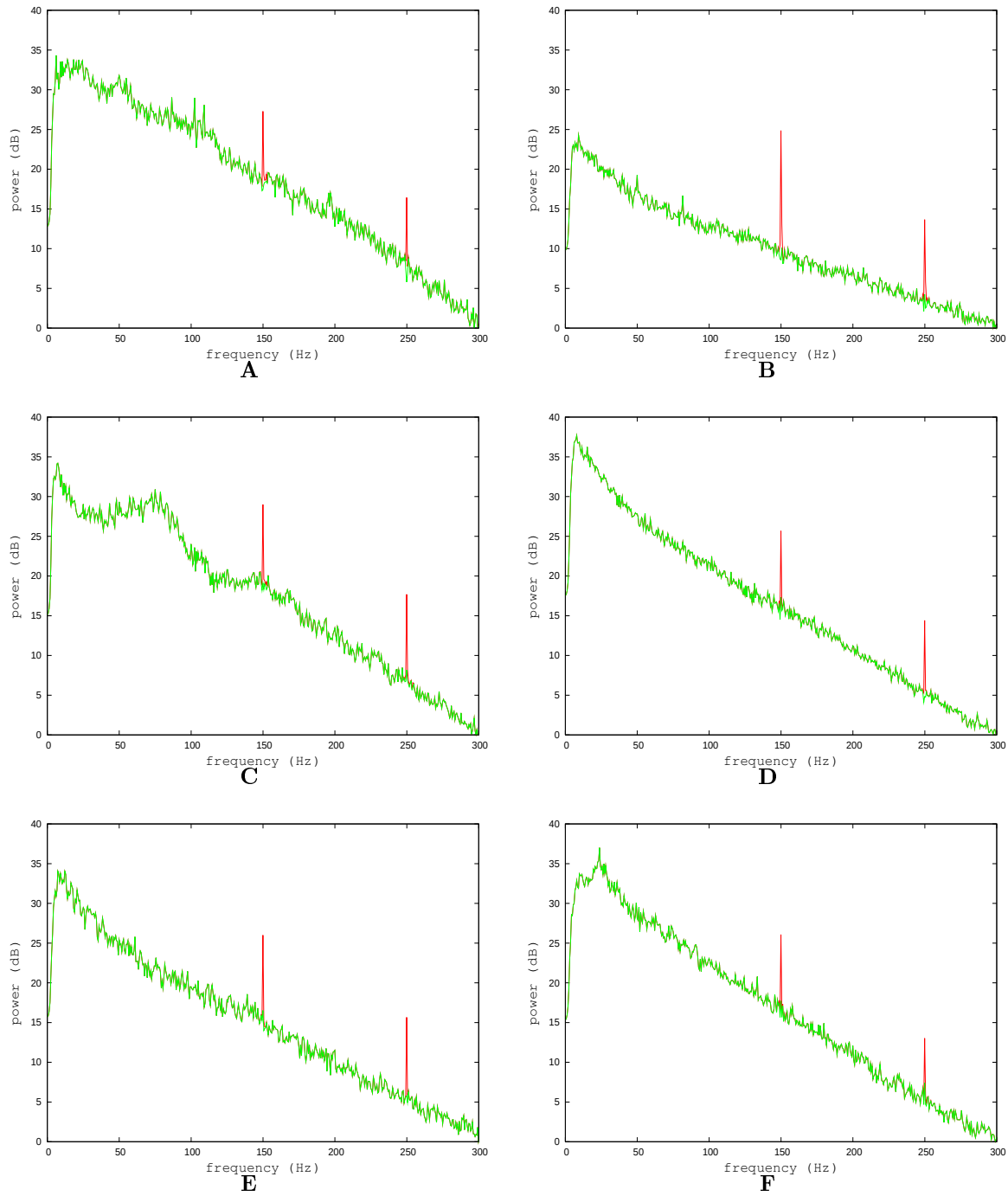


FIG. A.20 – Illustrations du filtrage de bruit sur le potentiel membranaire. En rouge, le spectre de puissance du potentiel membranaire filtré en passe-haut ( $>10\text{Hz}$ ) exprimé en décibels, avant la procédure de filtrage. En vert, le même spectre après l'atténuation à 150Hz et 250Hz. **A** pour la tranche 1. **B** : pour la tranche 2. **C** : pour la tranche 2. **D** pour la tranche 4. **E** : pour la tranche 5. **F** : pour la tranche 6.

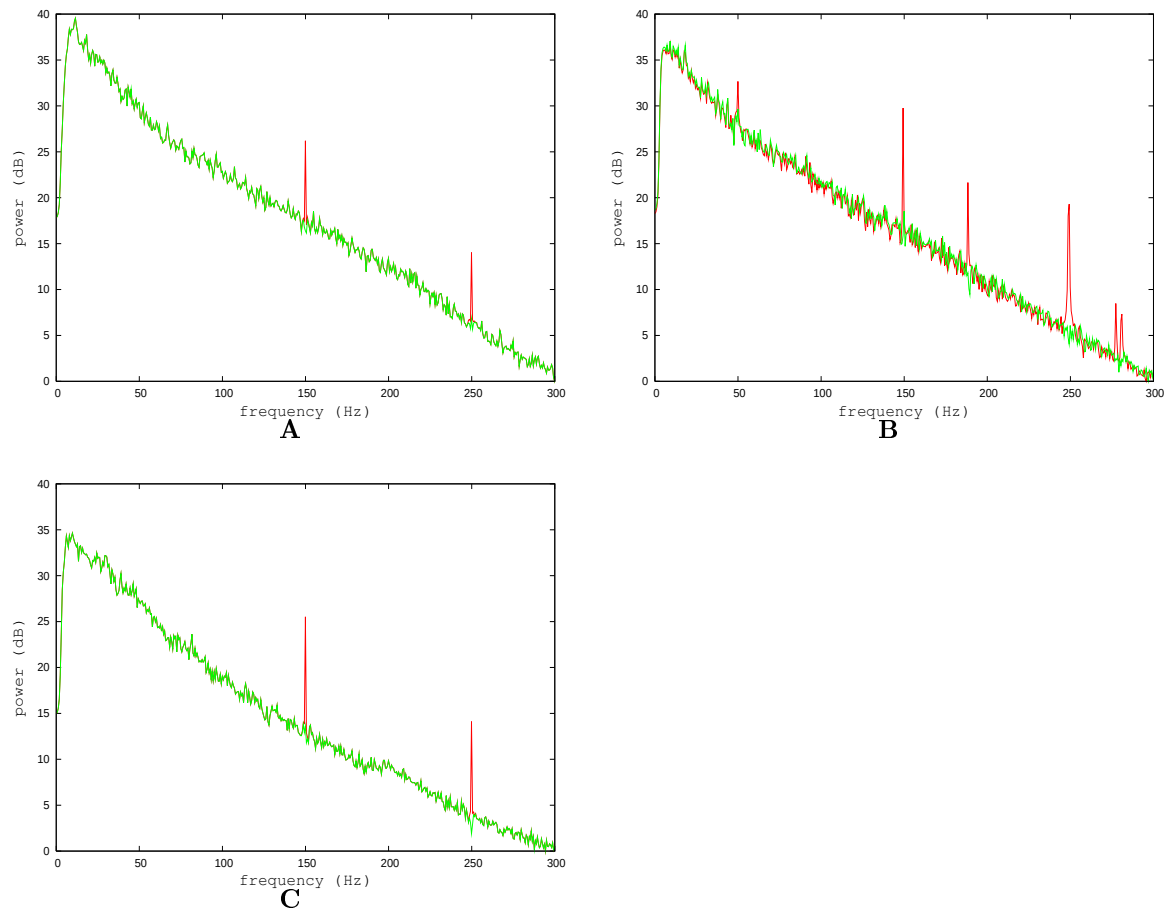


FIG. A.21 – Illustrations du filtrage de bruit sur le potentiel membranaire. En rouge, le spectre de puissance du potentiel membranaire filtré en passe-haut ( $>10\text{Hz}$ ) exprimé en décibels, avant la procédure de filtrage. En vert, le même spectre après l'atténuation à  $150\text{Hz}$  et  $250\text{Hz}$  (sauf pour la tranche 8 où l'atténuation est réalisée sur les fréquences  $150\text{Hz}$ ,  $190\text{Hz}$ ,  $250\text{Hz}$ ,  $280\text{Hz}$ ). **A** pour la tranche 7. **B** : pour la tranche 8. **C** : pour la tranche 9.

### A.0.4 Estimation des paramètres du modèle

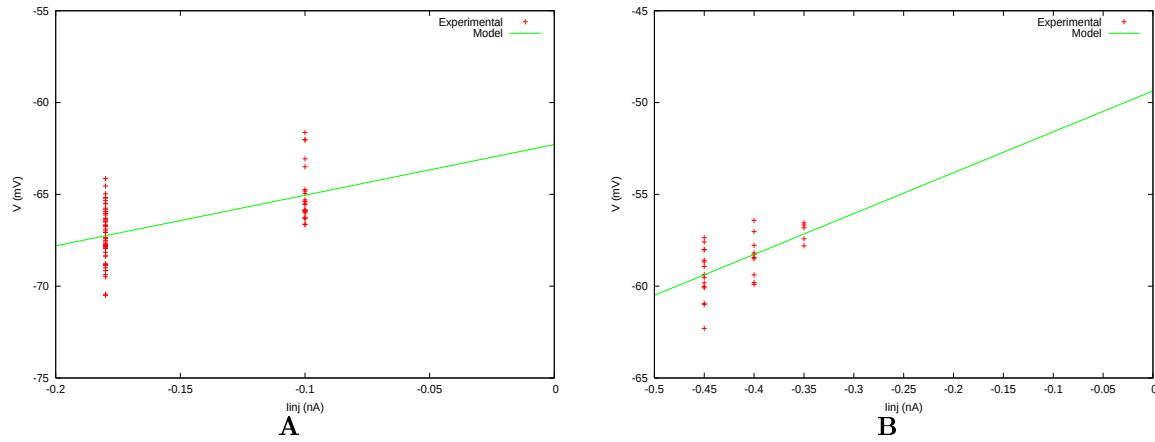


FIG. A.22 – Relation entre  $V_{stable}$  et  $I_{inj}$  pour 2 cellules mitrales dont les enregistrements permettent cette analyse. **A** cellule mitrale de la tranche 7 ( $g_{leak} = 36nS$ ;  $R_m = 27.8M\Omega$ ;  $V_{leak} = -62.3$  mV). **B** cellule mitrale de la tranche 8 ( $g_{leak} = 45nS$ ;  $R_m = 22.2M\Omega$ ;  $V_{leak} = -49.4$  mV).

TAB. A.1 – Tableau présentant les valeurs des paramètres extraits pour les 9 cellules mitrales. La catégorie “type de neurone” indique si le neurone fait parti du type I ou du type II. La catégorie **OSL** indique si oui ou non la cellule génère des oscillations sous-liminales. Ces catégories sont celles présentées dans l’article [Touboul et Brette, 2008].

| paramètres / mitrale | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7       | 8       | 9      |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|--------|
| $g_L$                | 0.04   | 0.04   | 0.04   | 0.04   | 0.04   | 0.04   | 0.036   | 0.0449  | 0.04   |
| $E_L$                | -52.99 | -70.22 | -63.66 | -68.88 | -68.14 | -58.69 | -62.287 | -49.367 | -58.96 |
| $\tau_m$             | 11.3   | 6.75   | 11.3   | 16.5   | 10     | 9.74   | 12.99   | 11.13   | 11.29  |
| $C$                  | 0.452  | 0.27   | 0.4524 | 0.66   | 0.4    | 0.3896 | 0.4676  | 0.507   | 0.4516 |
| $V_T$                | -45.15 | -66.95 | -56.52 | -53.58 | -56.37 | -63.47 | -54.12  | -54.88  | -47.39 |
| $\Delta$             | 2.03   | 1.88   | 2.22   | 2.02   | 2.18   | 1.63   | 2.17    | 2.0     | 1.8    |
| $a$                  | 0.005  | 0.005  | 0.005  | 0.005  | 0.005  | 0.005  | 0.0048  | 0.006   | 0.005  |
| $\tau_w$             | 15.63  | 16.51  | 4.76   | 19.16  | 12.97  | 12.04  | 17.22   | 10      | 17.62  |
| $b$                  | 0.056  | 0.06   | 0.26   | 0.35   | 0.127  | 0.36   | 0.327   | 0       | 0.26   |
| Type de neurone      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1       | 1       | 1      |
| OSL                  | Oui    | Oui    | Non    | Oui    | Oui    | Oui    | Oui     | Oui     | Oui    |

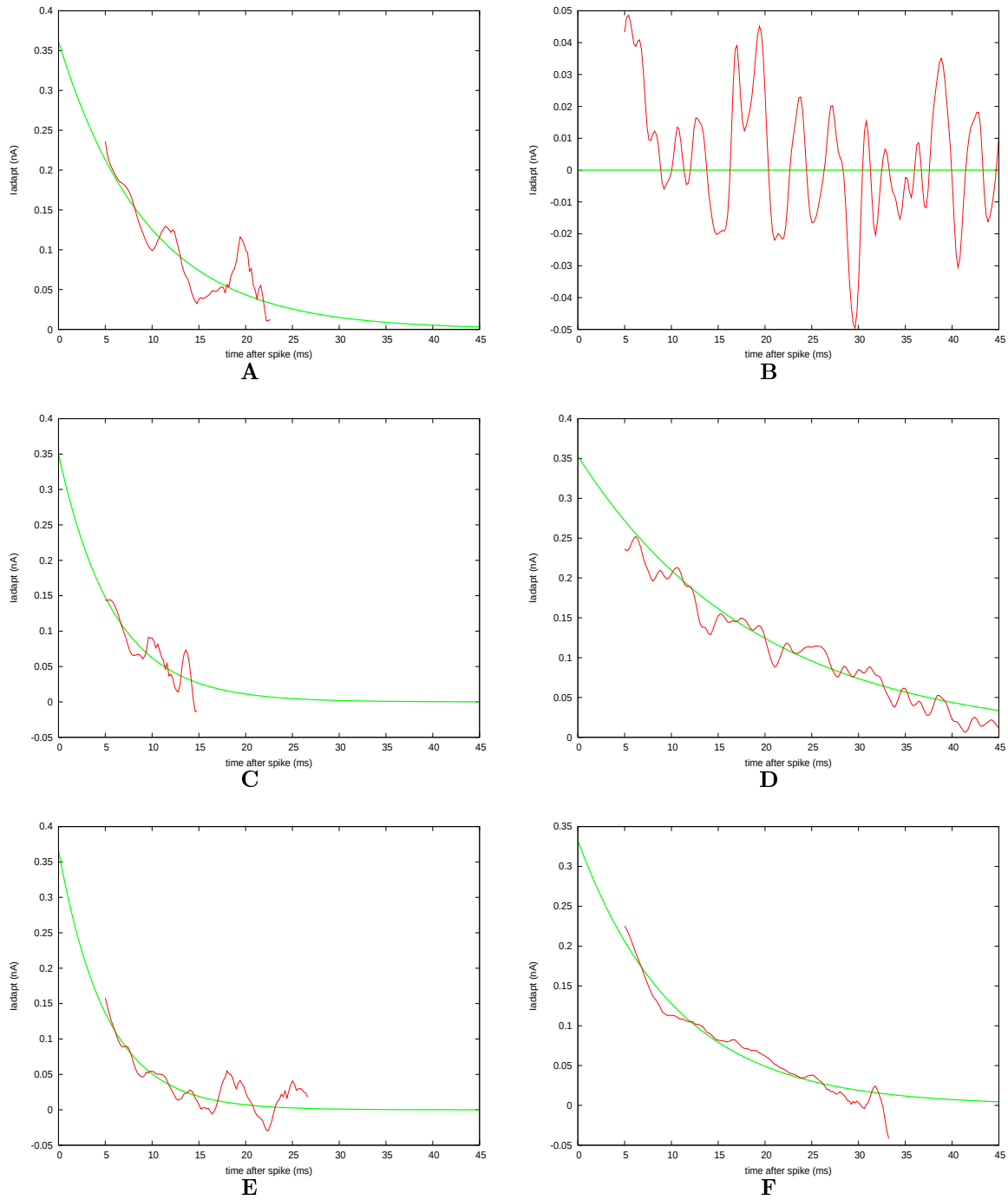


FIG. A.23 – Estimation du courant d'adaptation pour différentes cellules mitrales avec injection de gabazine. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

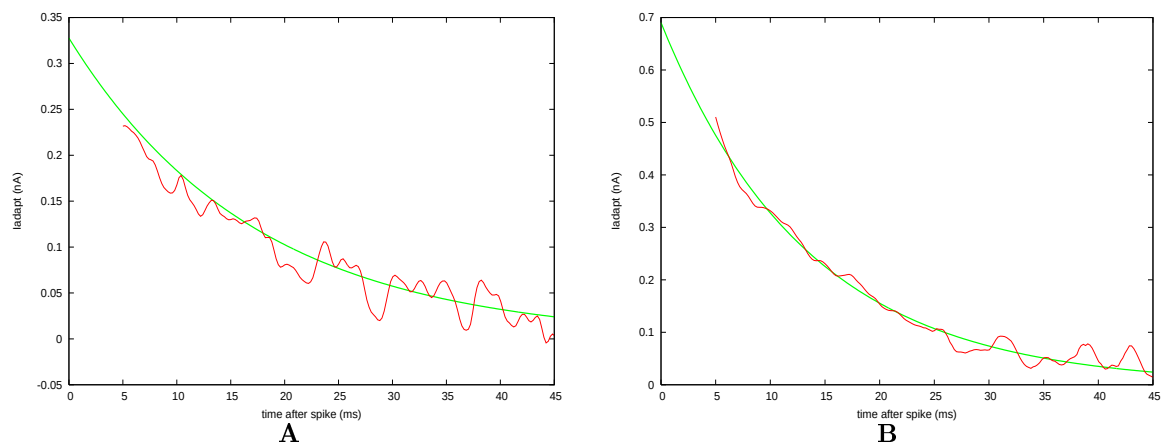


FIG. A.24 – Estimation du courant d'adaptation pour différentes cellules mitrales avec injection de gabazine. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 9.

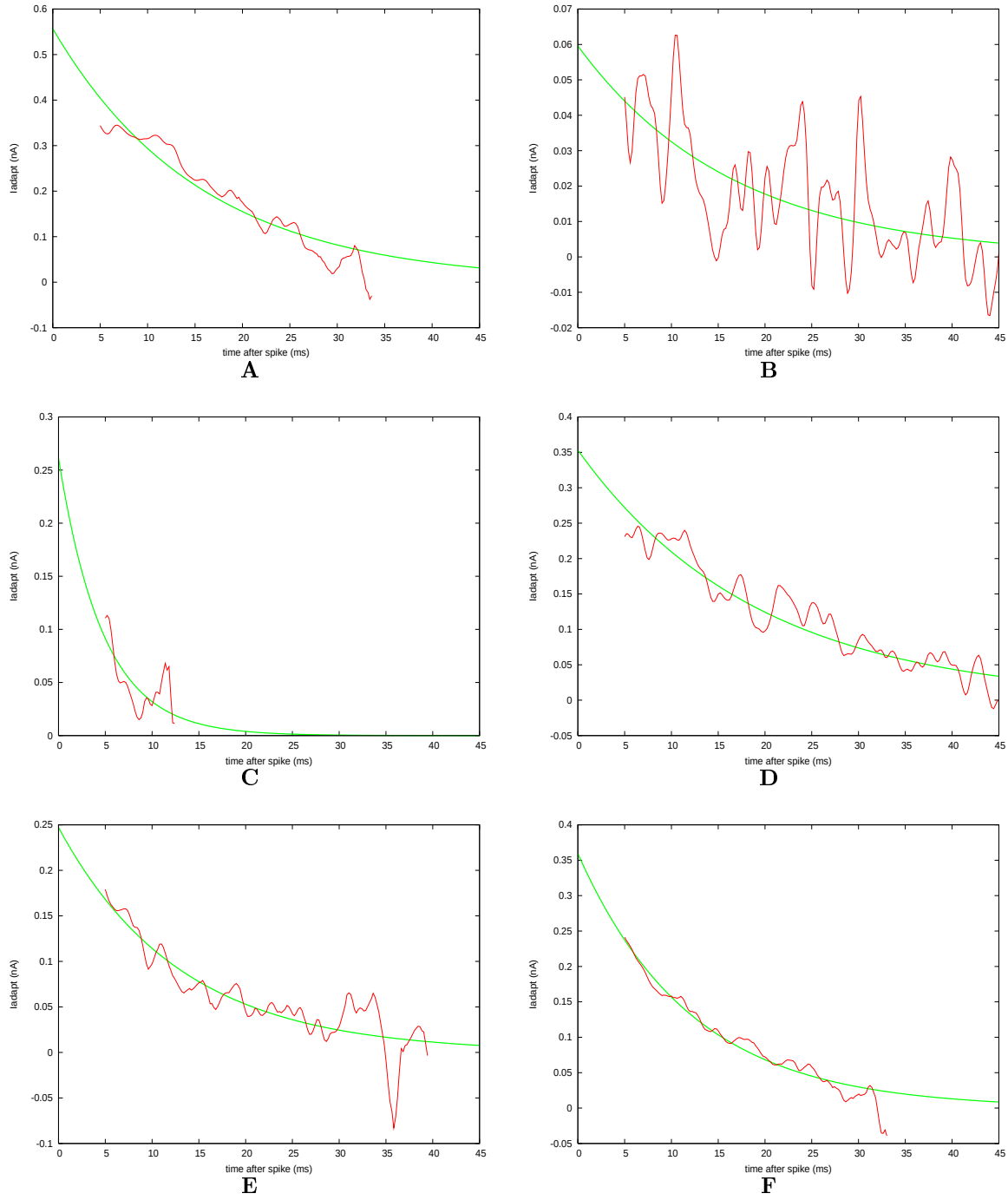


FIG. A.25 – Estimation du courant d'adaptation pour différentes cellules mitrales sans injection de gabazine. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

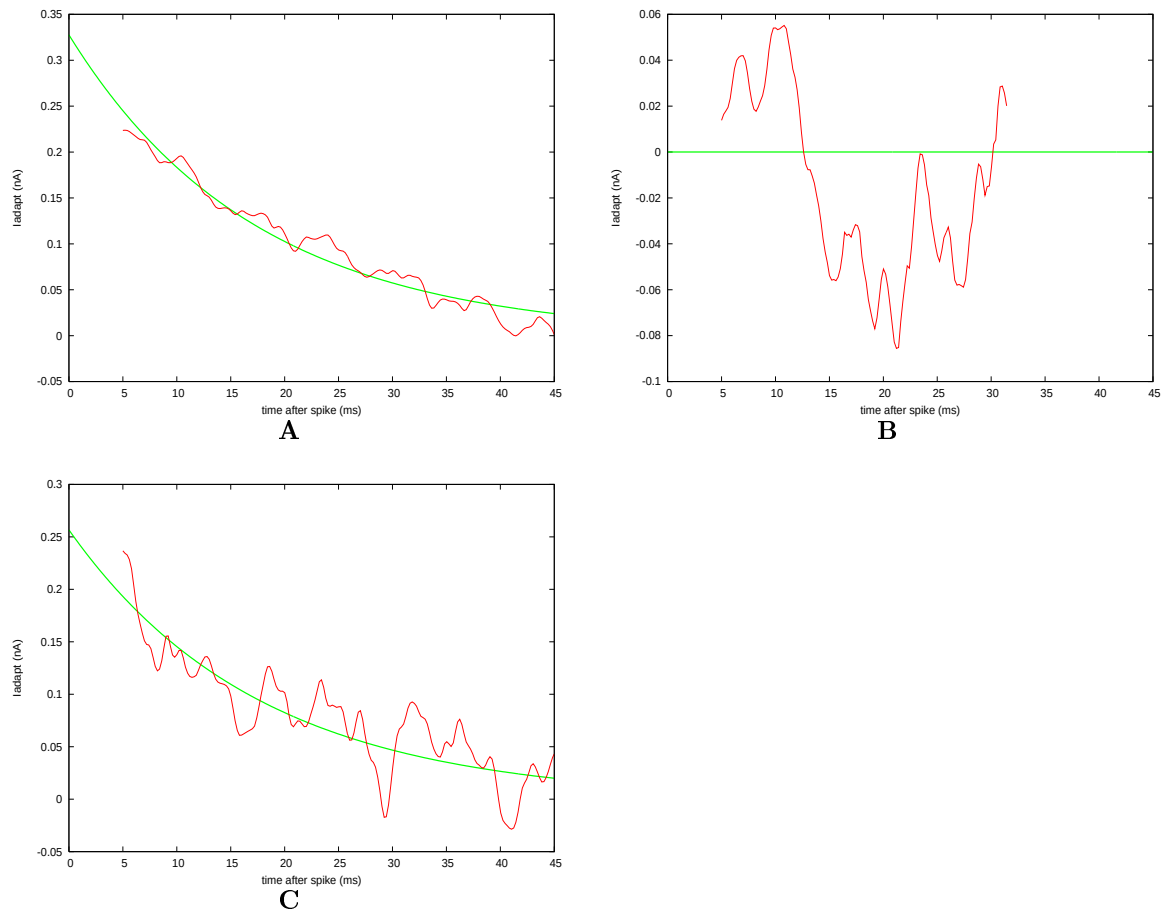


FIG. A.26 – Estimation du courant d'adaptation pour différentes cellules mitrales sans injection de gabazine. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.

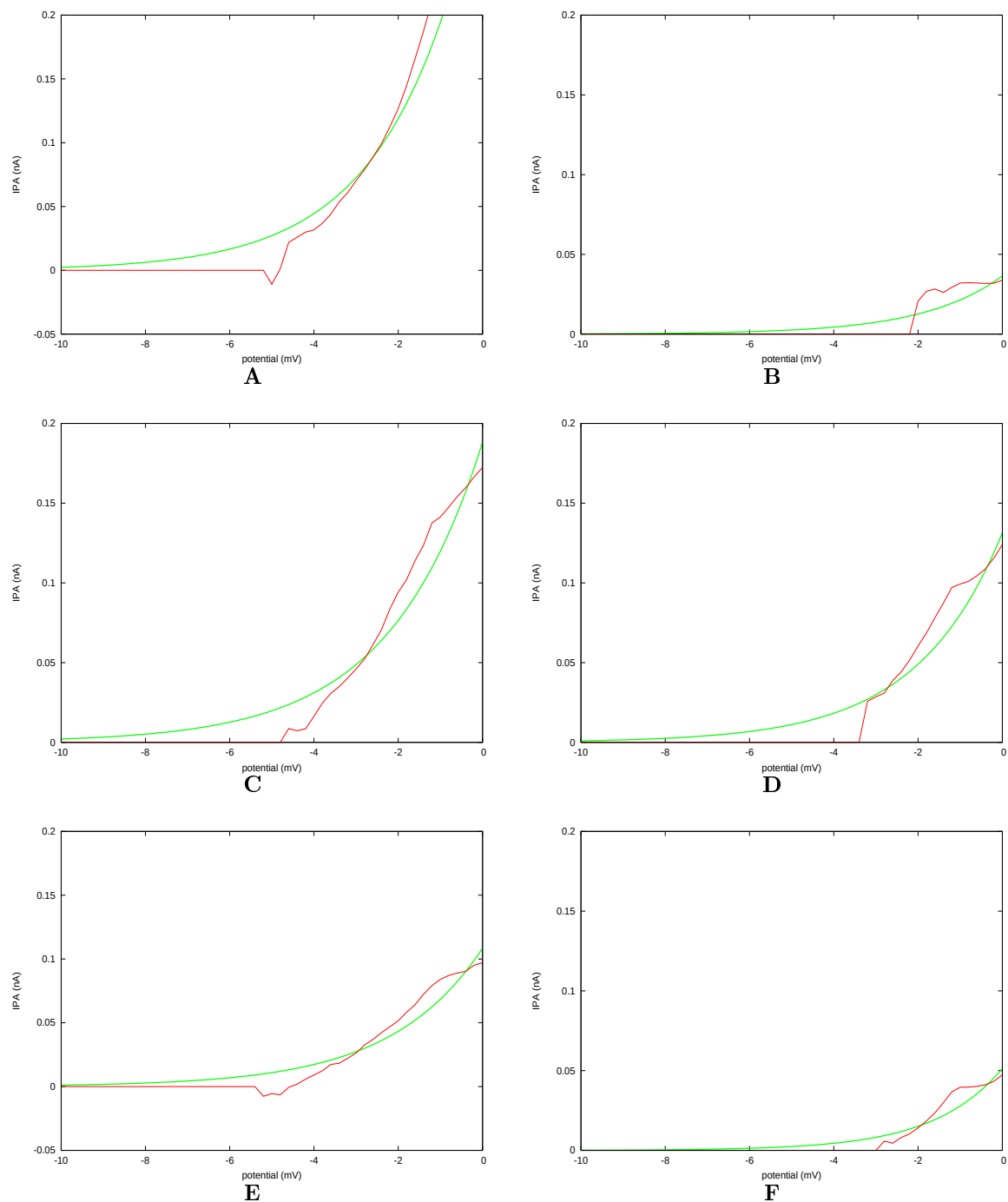


FIG. A.27 – Estimation du courant de génération de PA pour différentes cellules mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.



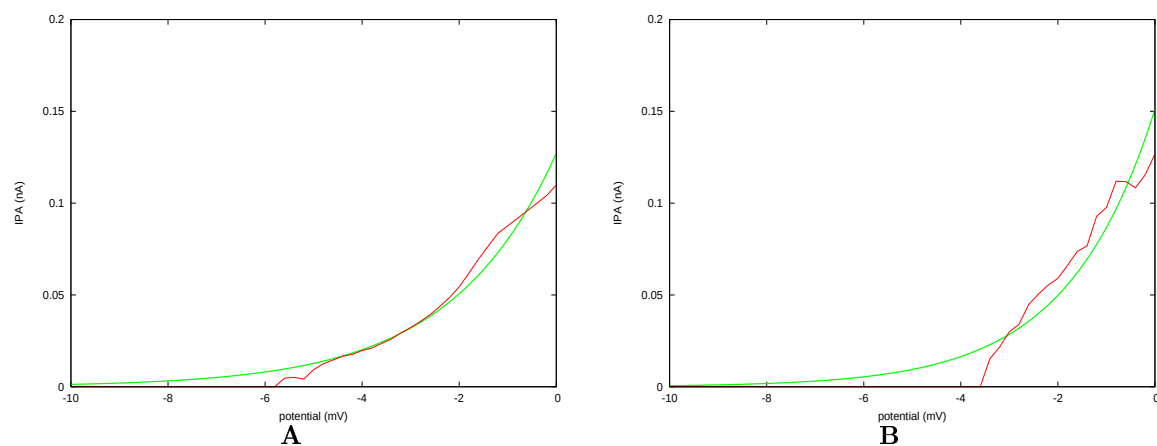


FIG. A.28 – Estimation du courant de génération de PA pour différentes cellules mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 9.

---

## A.0.5 Les conduances synaptiques

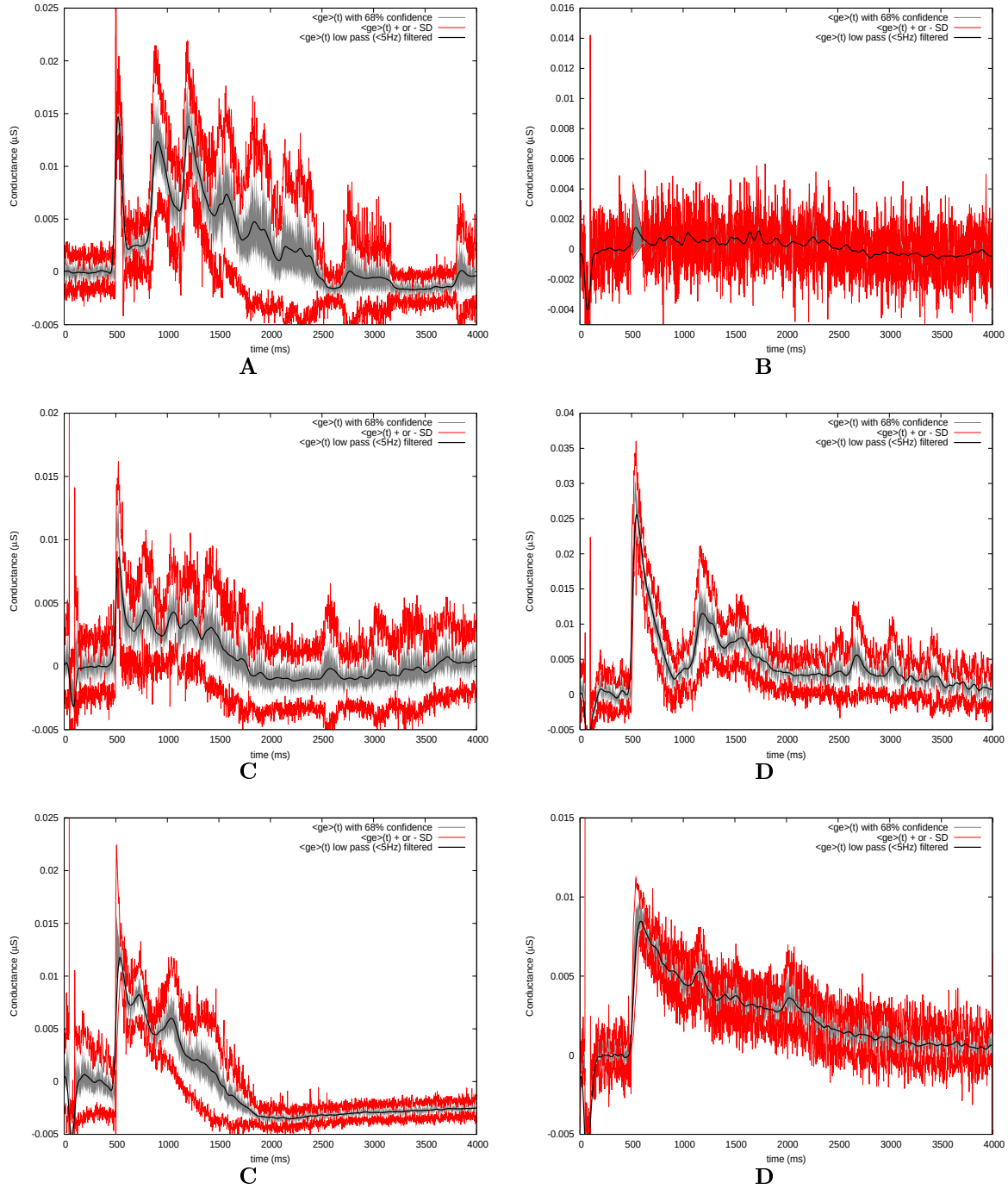


FIG. A.29 – Estimation de la conductances excitatrices moyennes pour différentes cellules Mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

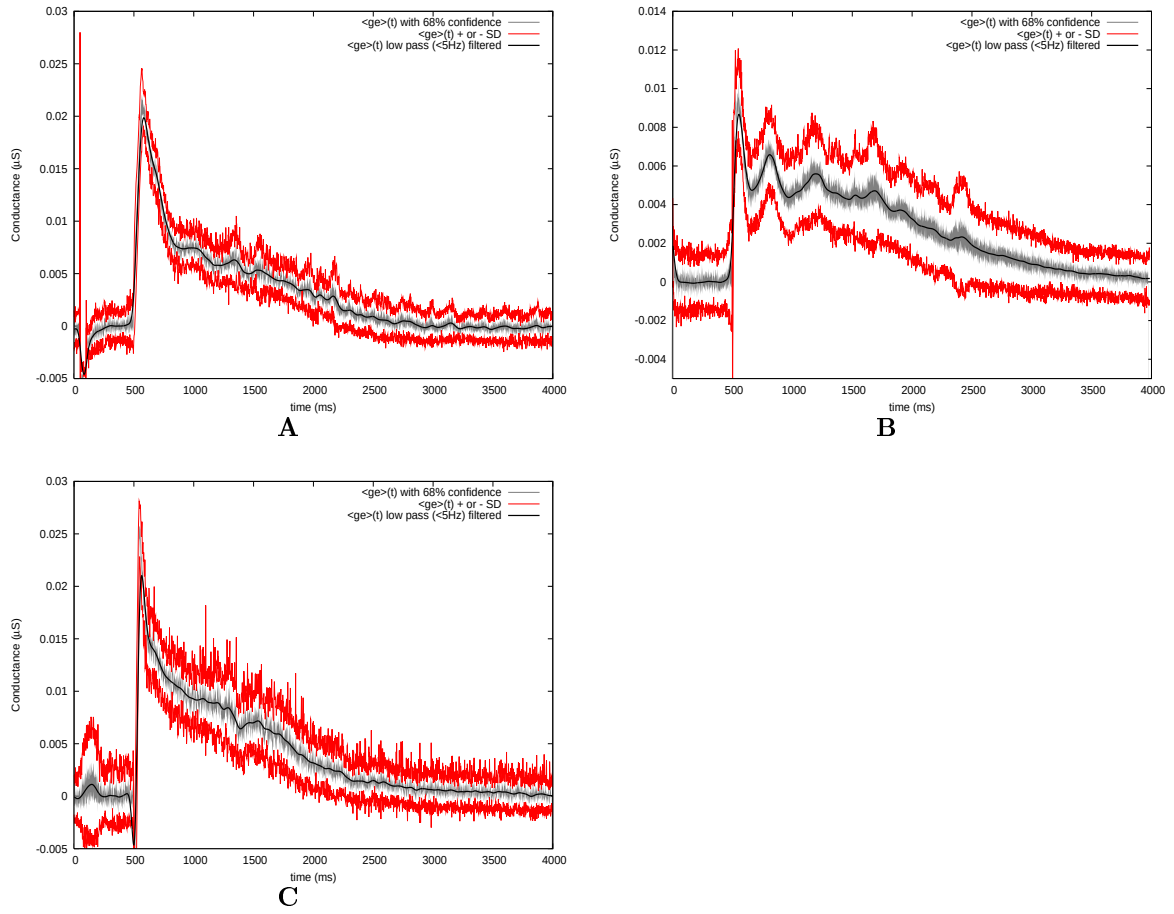


FIG. A.30 – Estimation de la conductances excitatrices moyennes pour différentes cellules Mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.

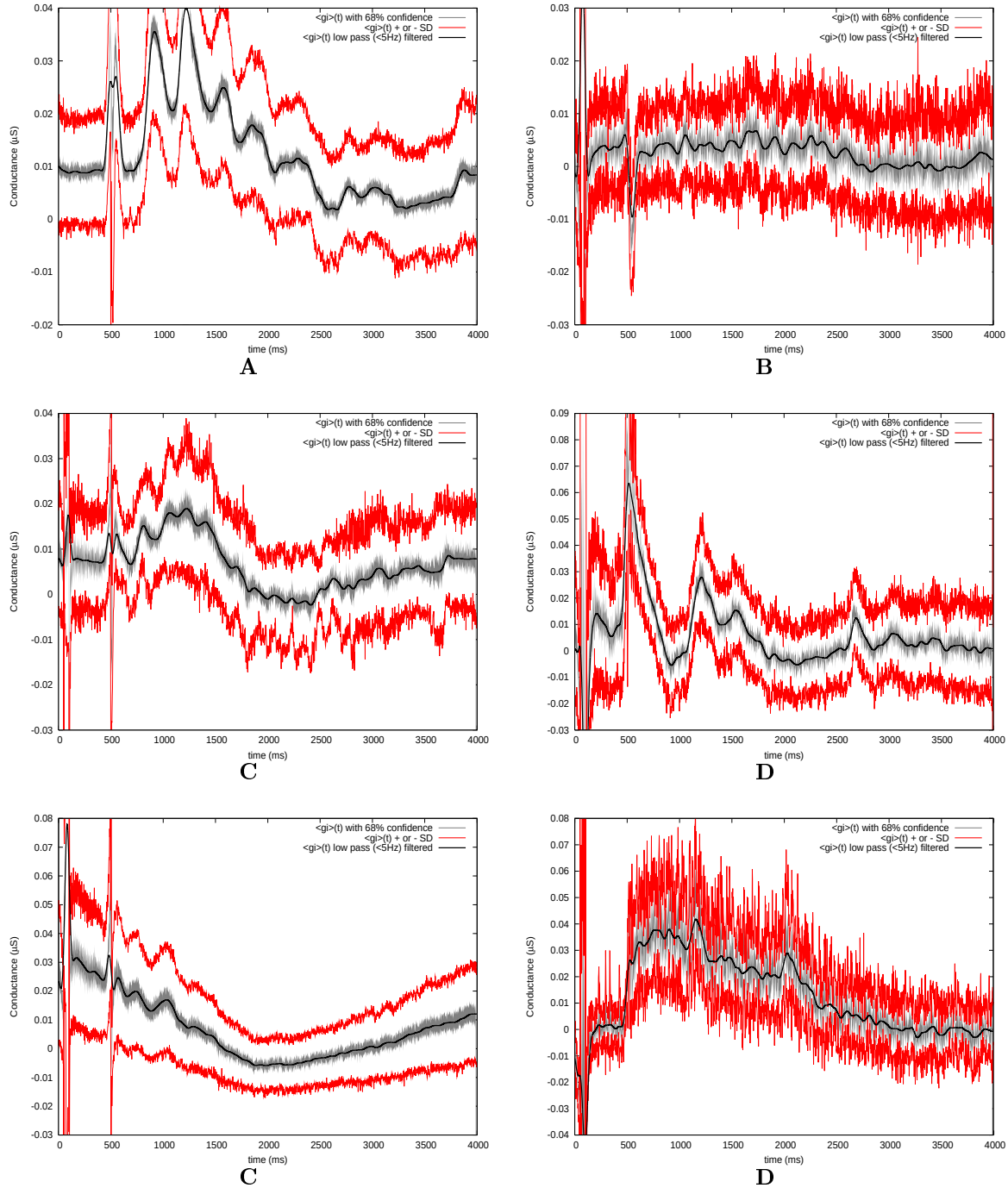


FIG. A.31 – Estimation de la conductance inhibitrice moyenne pour différentes cellules Mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

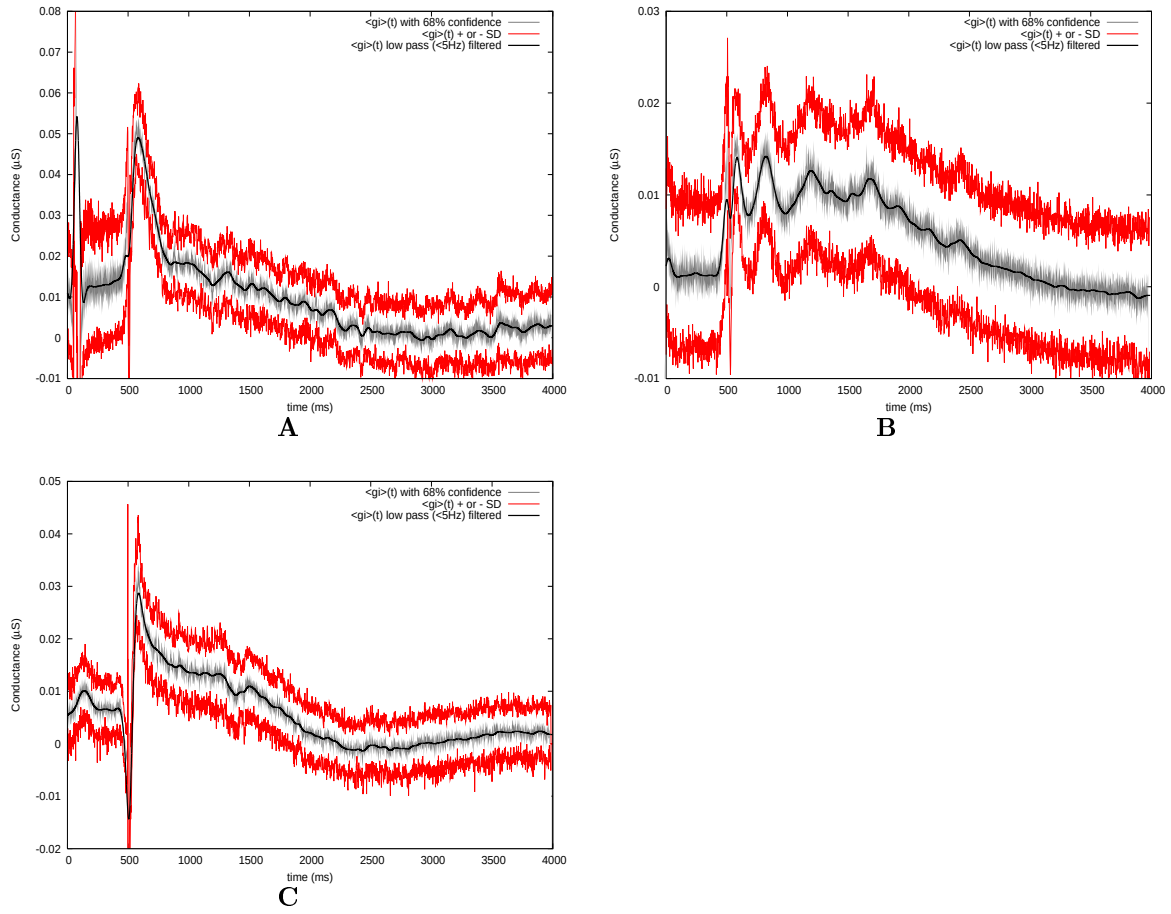


FIG. A.32 – Estimation de la conductance inhibitrice moyenne pour différentes cellules Mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.

### A.0.6 Corrélation entre les conductances synaptiques et le PCL

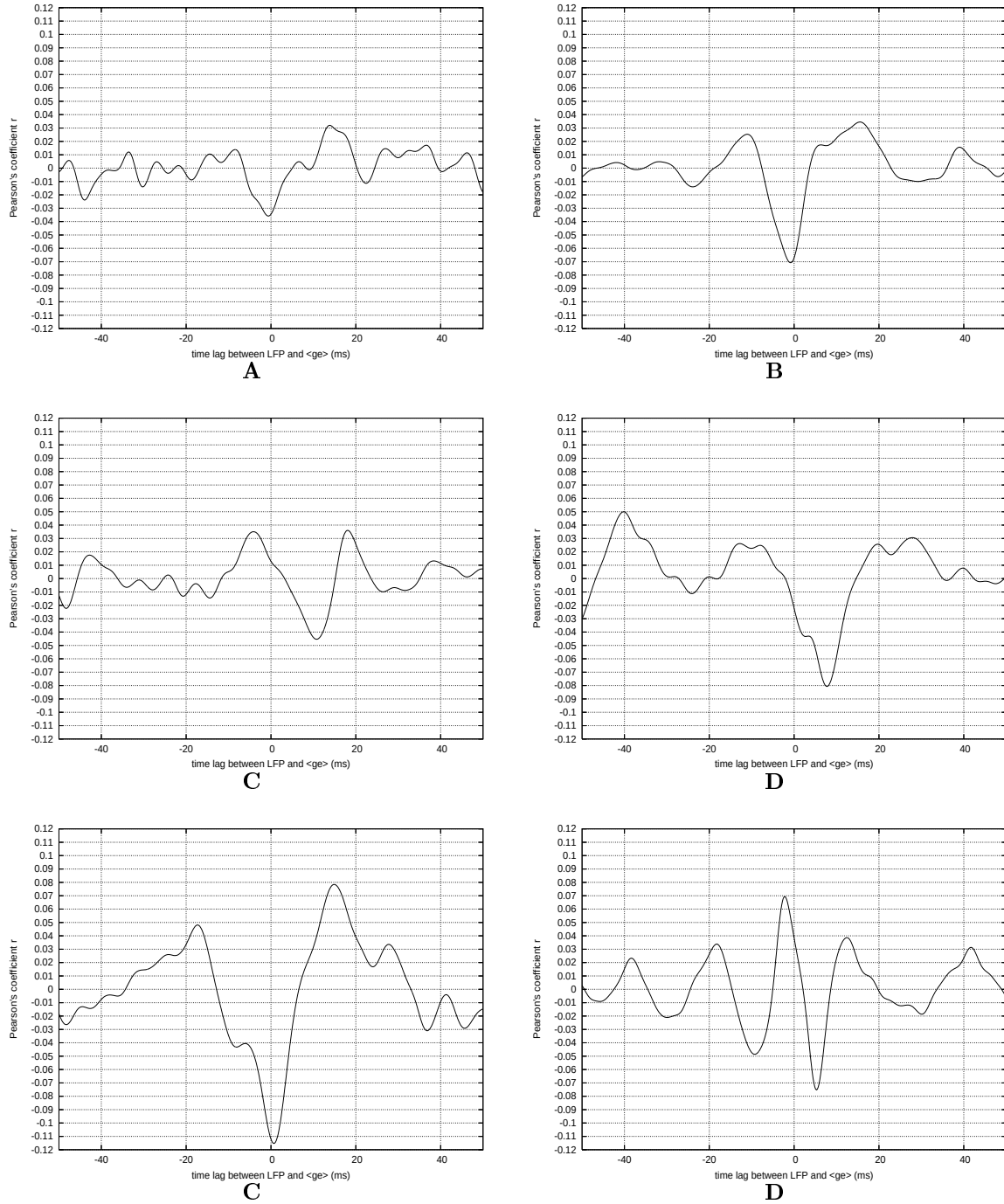


FIG. A.33 – Cross-correlation entre le signal  $g_e(t)$  et  $PCL(t)$  Pour différentes cellules mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.



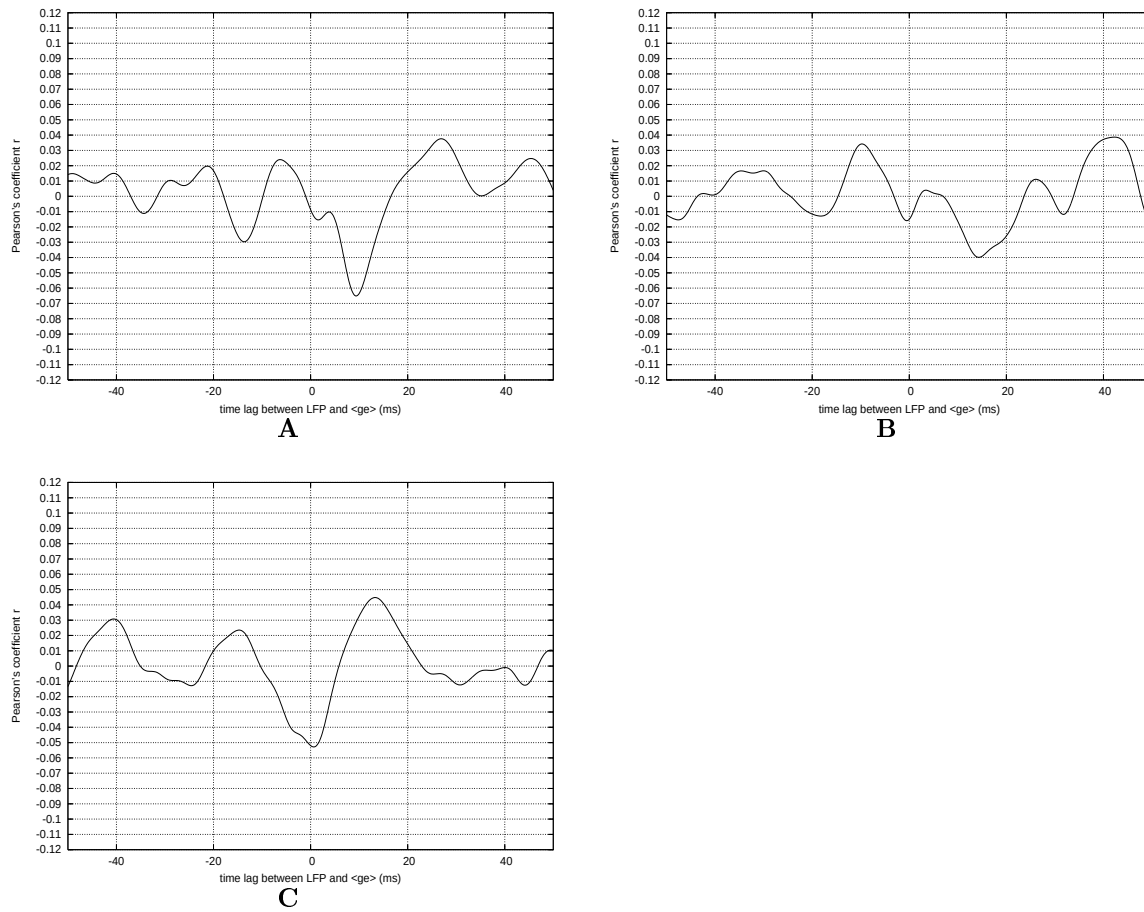


FIG. A.34 – Cross-correlation entre le signal  $g_e(t)$  et  $PCL(t)$  Pour différentes cellules mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.

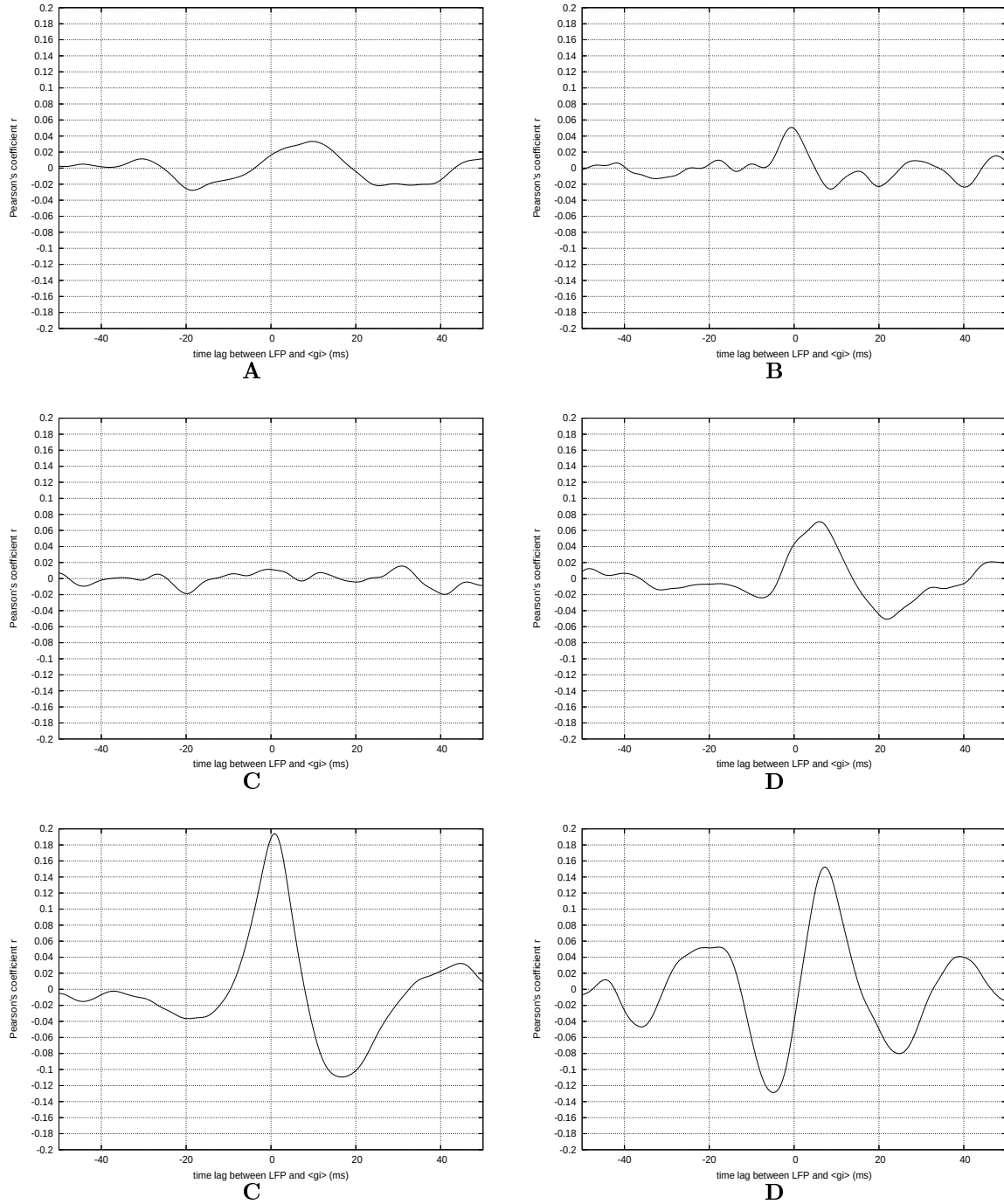


FIG. A.35 – Cross-correlation entre le signal  $g_i(t)$  et  $PCL(t)$  Pour différentes cellules mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

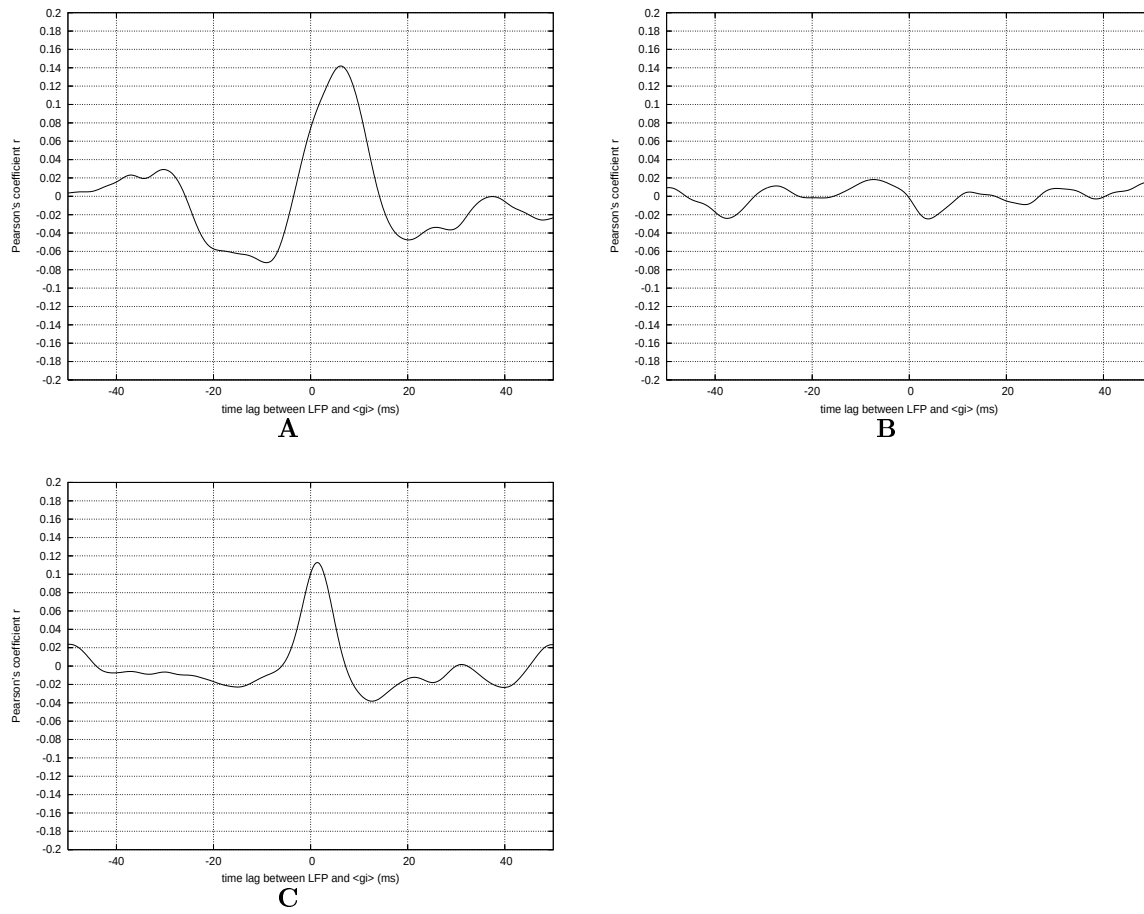


FIG. A.36 – Cross-correlation entre le signal  $g_i(t)$  et  $PCL(t)$  Pour différentes cellules mitrales. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.

---

## Les événements synaptiques

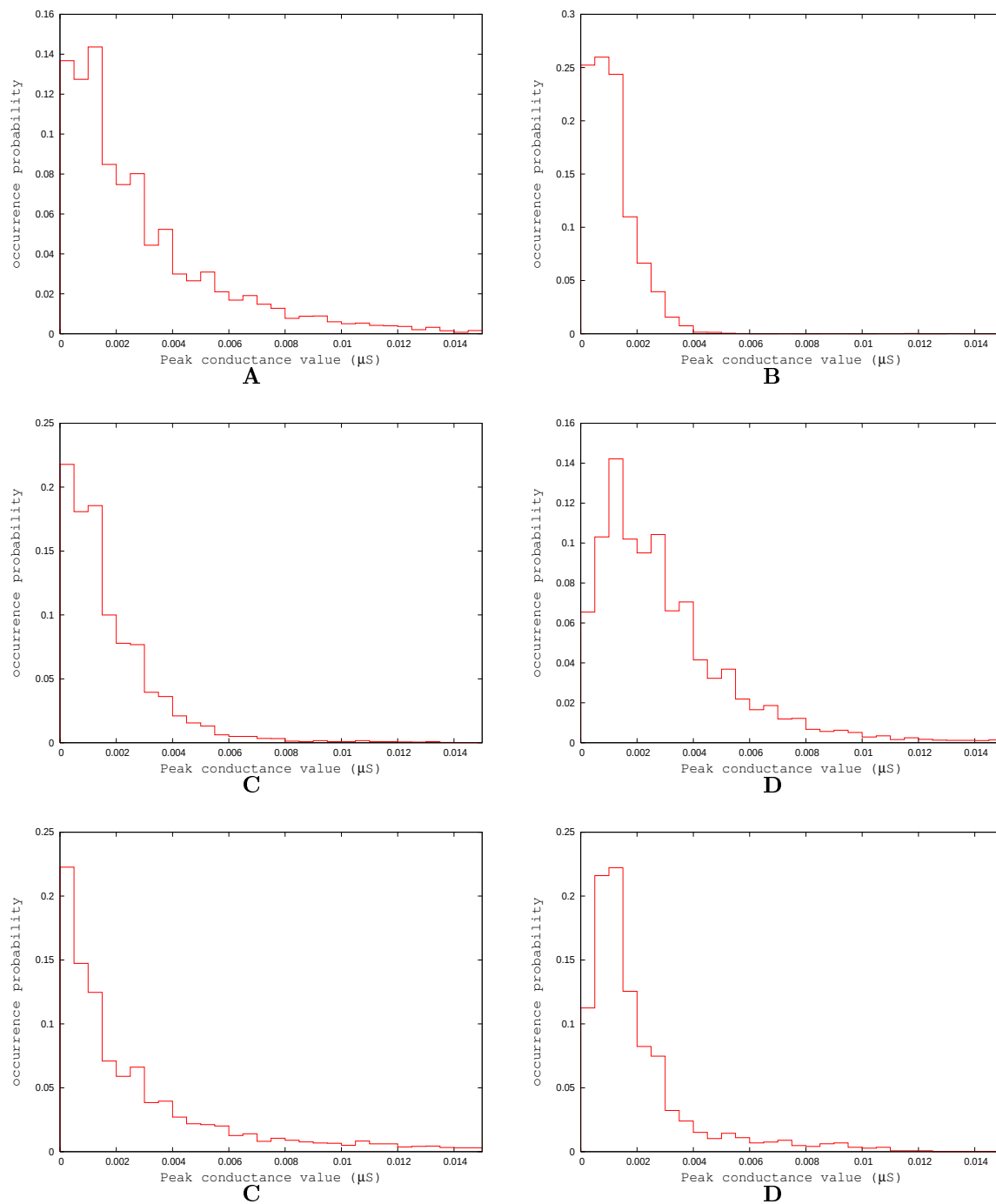


FIG. A.37 – Histogramme présentant la distribution des amplitudes des pics de conductance issues des événements synaptiques unitaires mesurés pour chaque cellule mitrale. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

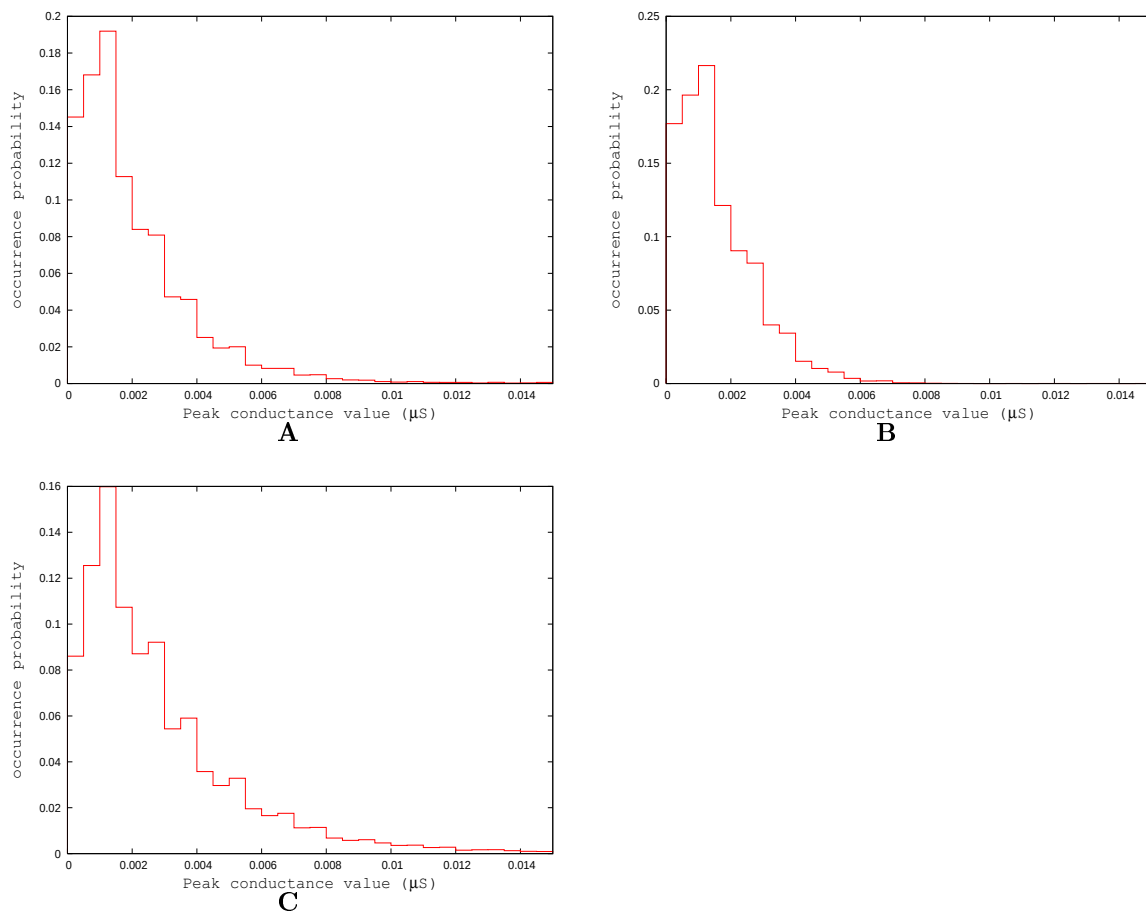


FIG. A.38 – Histogramme présentant la distribution des amplitudes des pics de conductance issues des événements synaptiques unitaires mesurés pour chaque cellule mitrale. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.

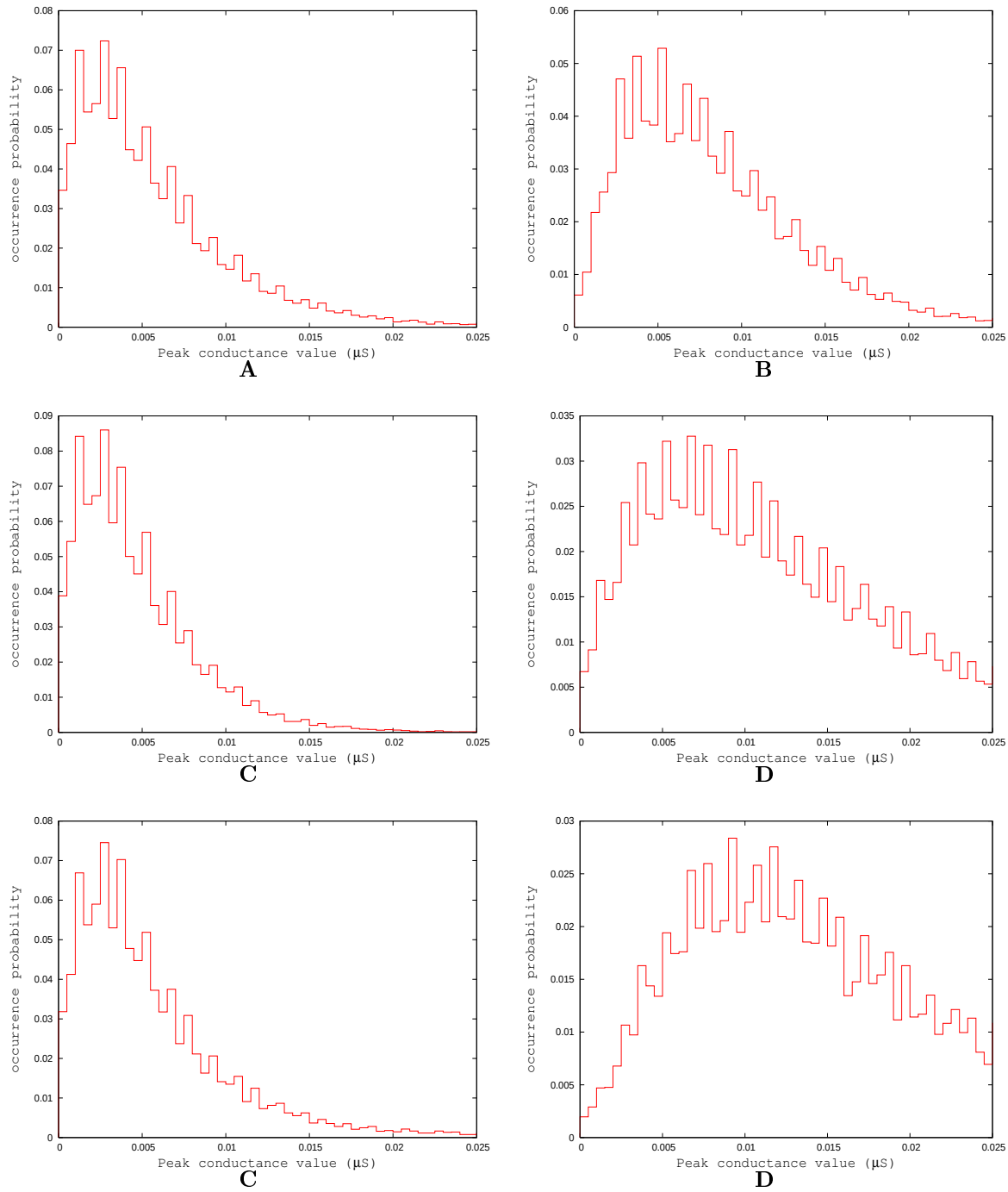


FIG. A.39 – Histogramme présentant la distribution des amplitudes des pics de conductance issues des événements synaptiques unitaires inhibiteurs mesurés pour chaque cellule mitrale. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

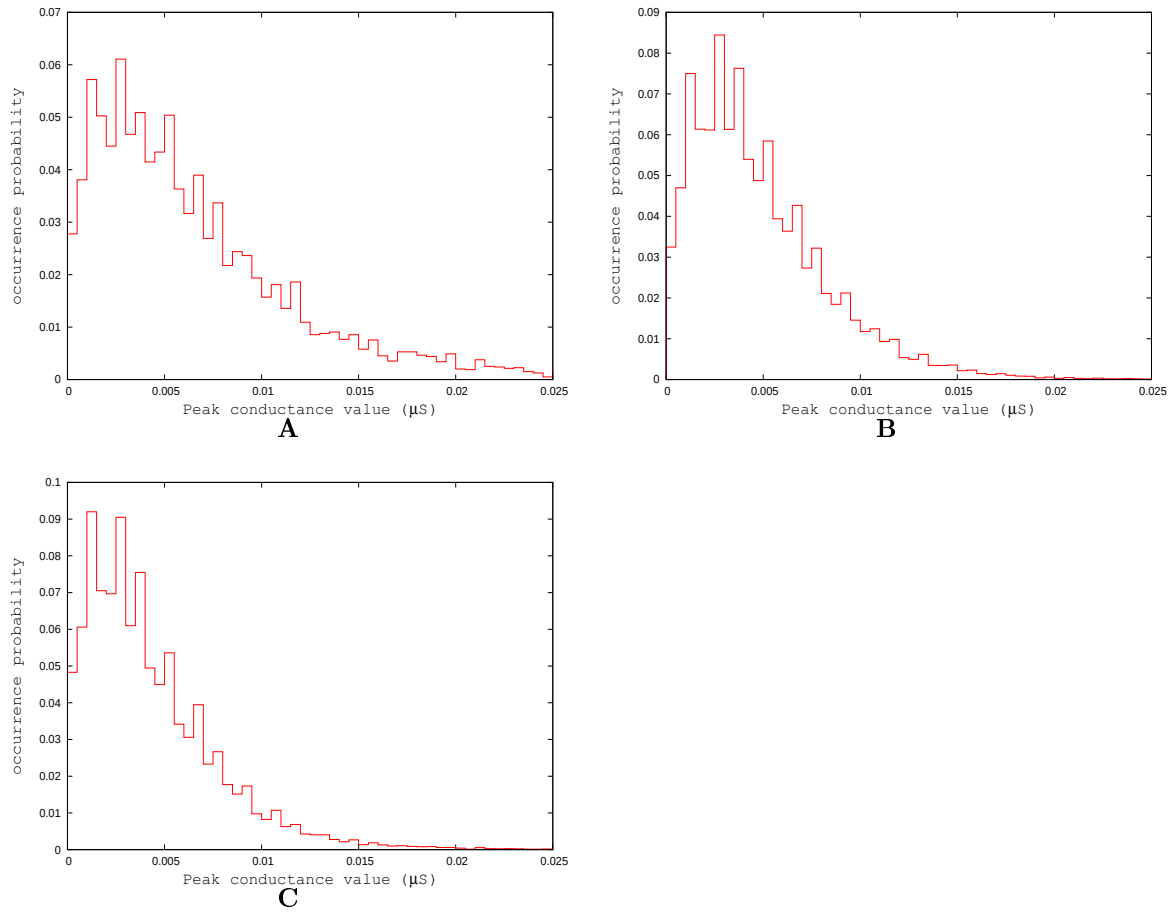


FIG. A.40 – Histogramme présentant la distribution des amplitudes des pics de conductance issues des événements synaptiques unitaires inhibiteurs mesurés pour chaque cellule mitrale. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.



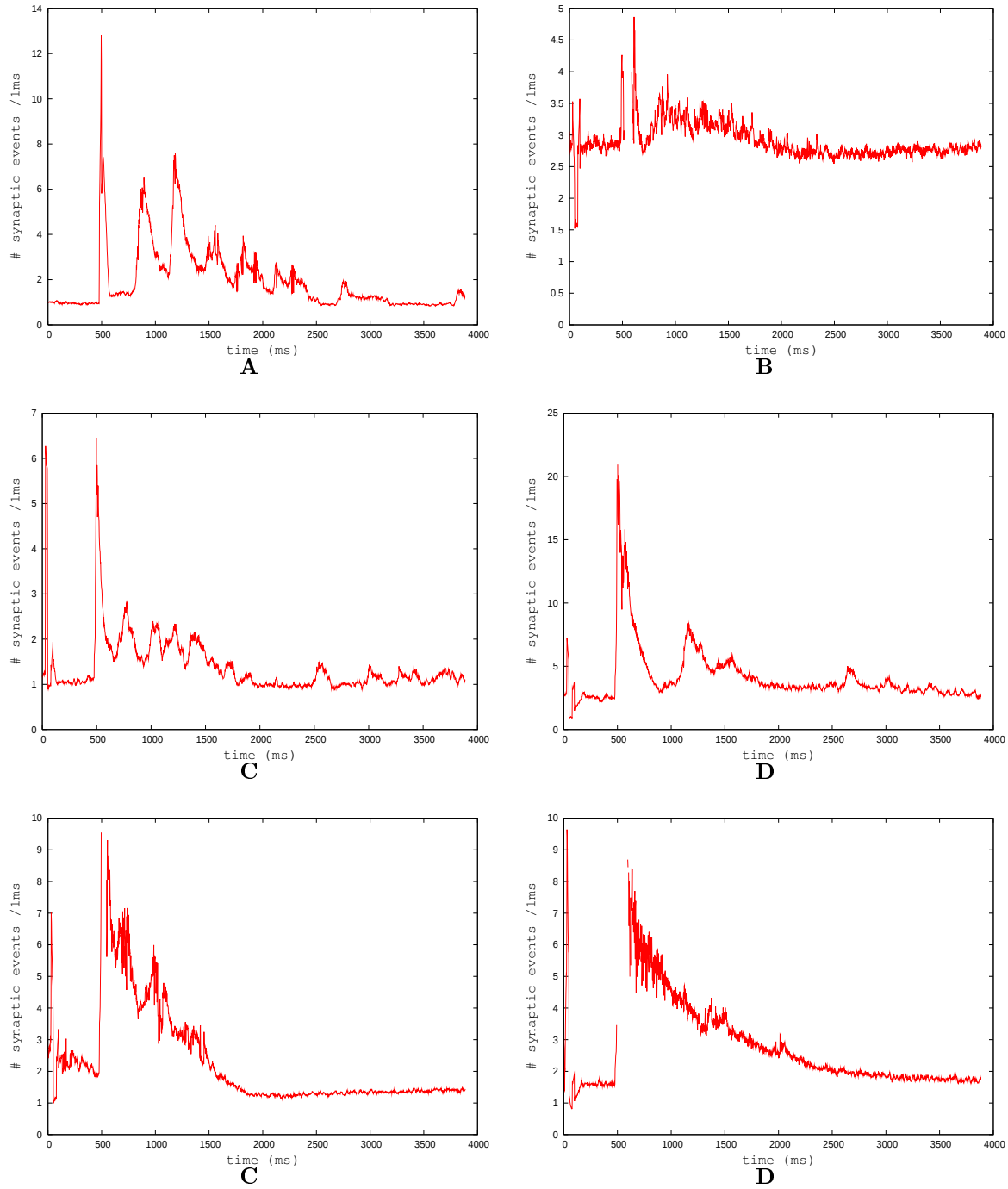


FIG. A.41 – Taux moyen de réception des événements synaptiques excitateurs au cours du temps pour chaque cellule mitrale. Les périodes pendant lesquelles le calcul de la conductance n'est pas possible à cause de la génération d'un PA sont ignorées. Il est ainsi possible que, pour une tranche donnée, aucun enregistrement ne permette le calcul. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

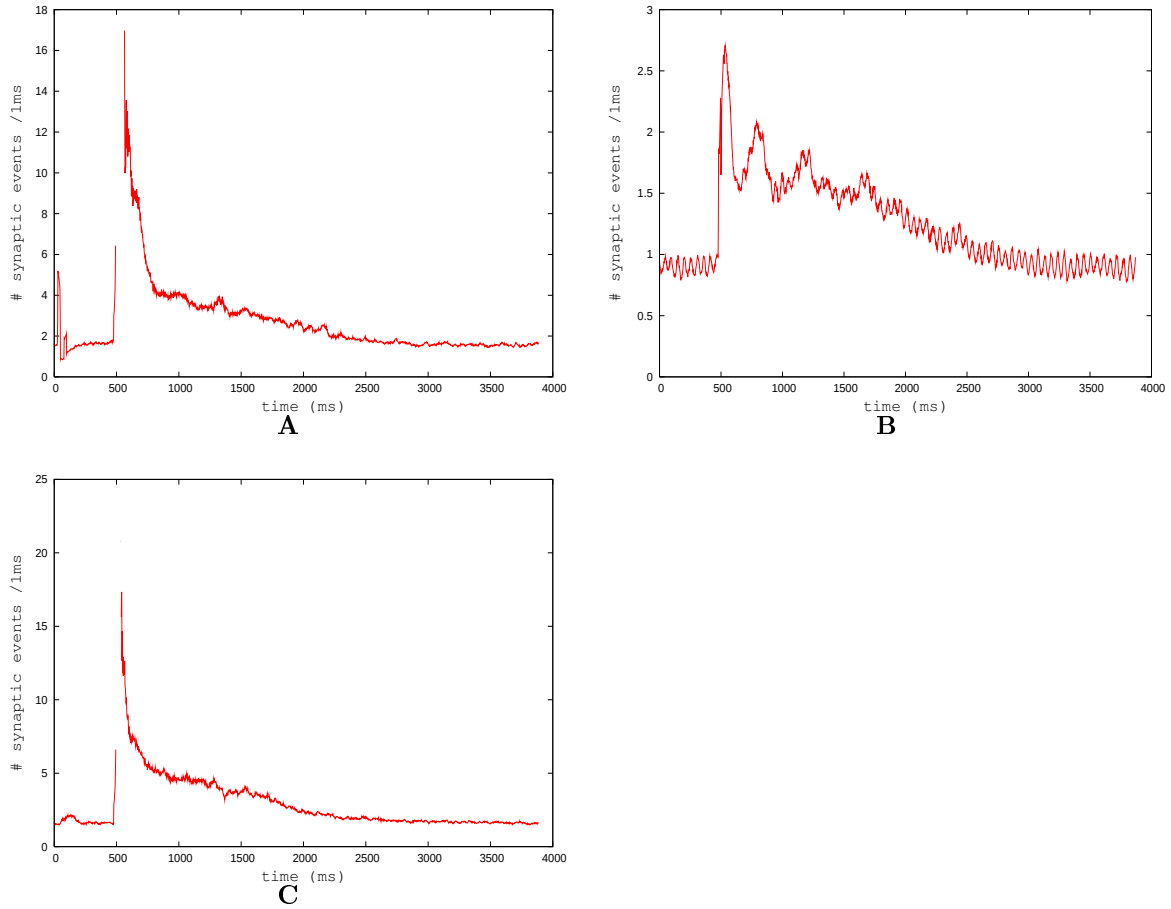


FIG. A.42 – Taux moyen de réception des événements synaptiques excitateurs au cours du temps pour chaque cellule mitrale. Les périodes pendant lesquelles le calcul de la conductance n'est pas possible à cause de la génération d'un PA sont ignorées. Il est ainsi possible que, pour une tranche donnée, aucun enregistrement ne permette le calcul. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.

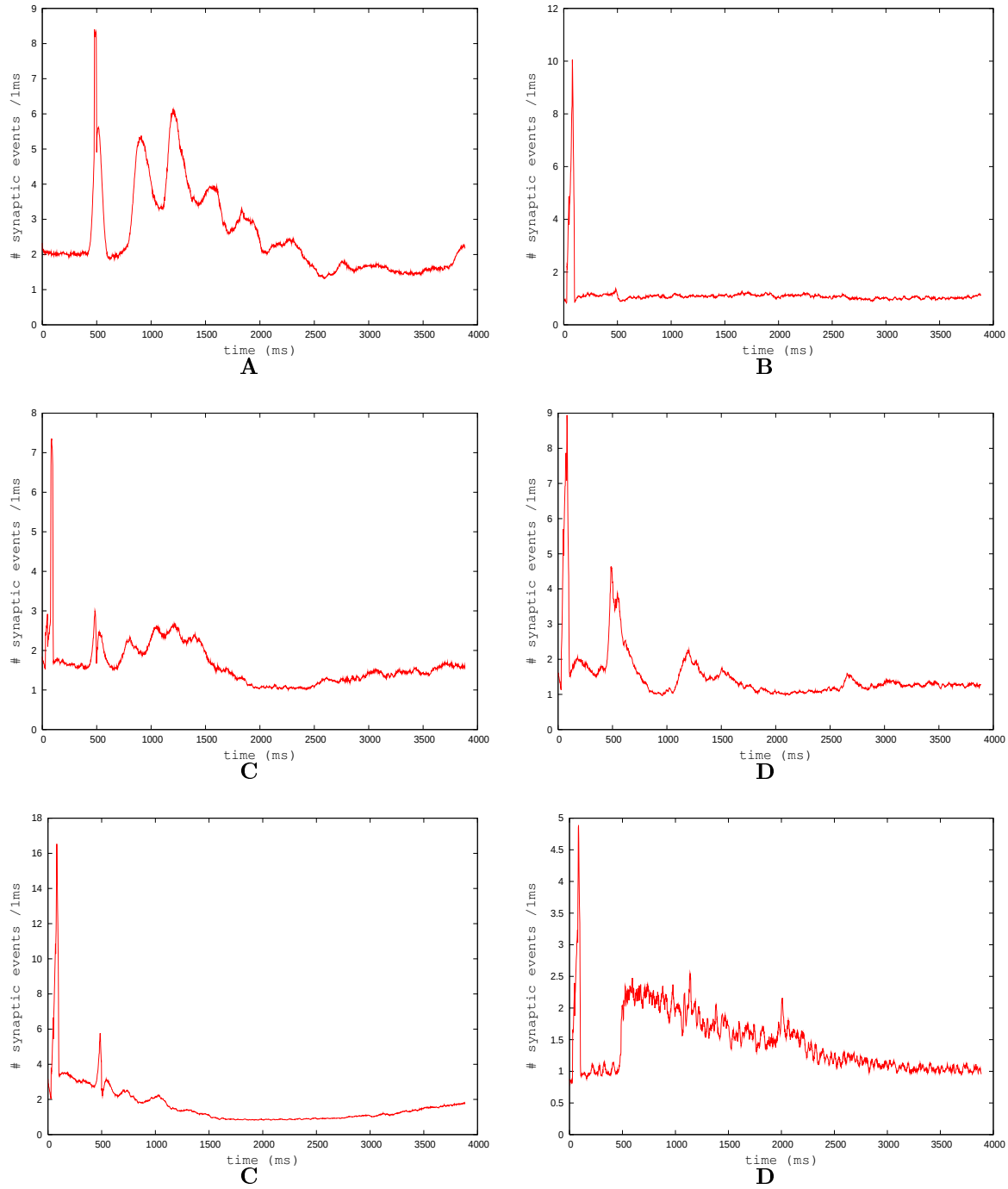


FIG. A.43 – Taux moyen de réception des événements synaptiques inhibiteurs au cours du temps pour chaque cellule mitrale. Les périodes pendant lesquelles le calcul de la conductance n'est pas possible à cause de la génération d'un PA sont ignorées. Il est ainsi possible que, pour une tranche donnée, aucun enregistrement ne permette le calcul. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

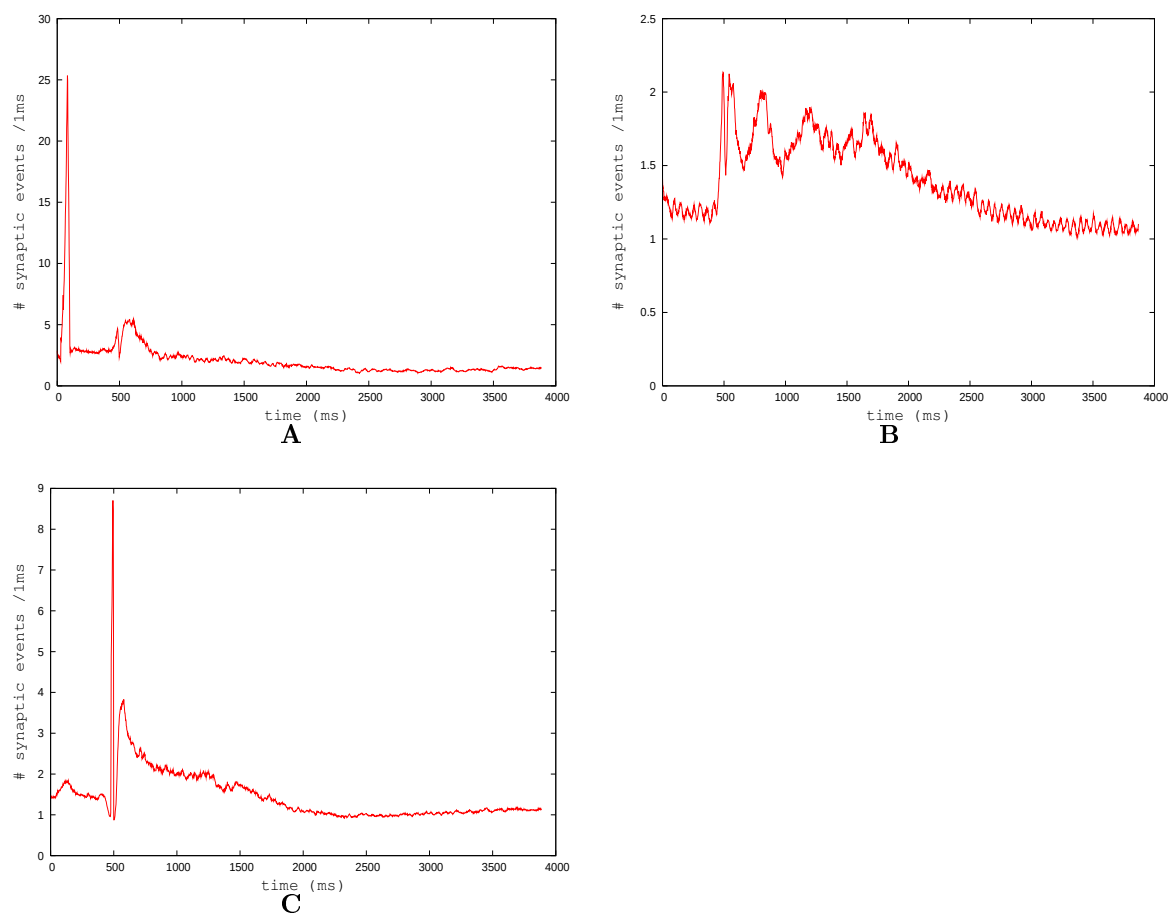


FIG. A.44 – Taux moyen de réception des événements synaptiques inhibiteurs au cours du temps pour chaque cellule mitrale. Les périodes pendant lesquelles le calcul de la conductance n'est pas possible à cause de la génération d'un PA sont ignorées. Il est ainsi possible que, pour une tranche donnée, aucun enregistrement ne permette le calcul. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.

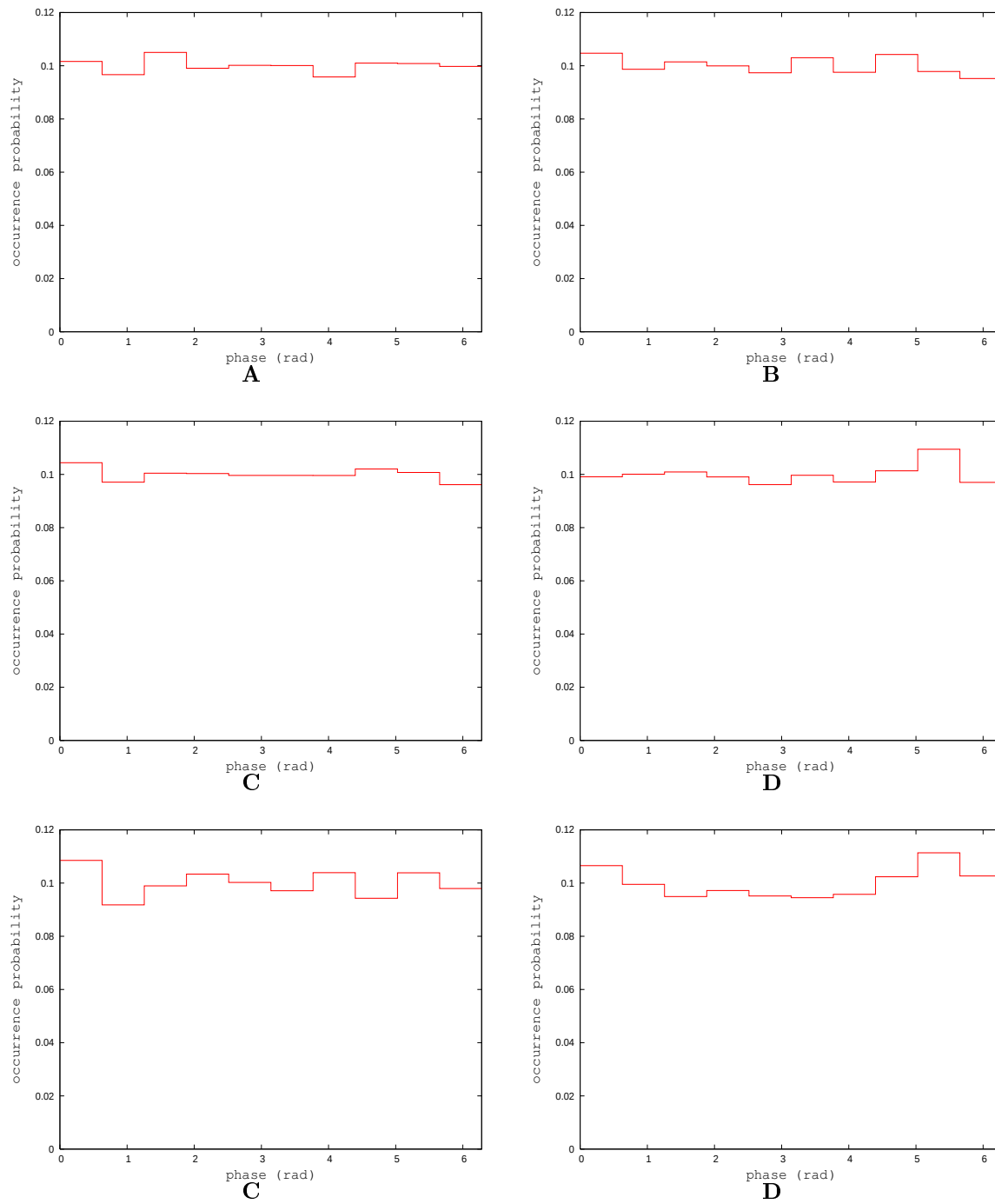


FIG. A.45 – Probabilité d'occurrence d'un événement synaptique excitateur en fonction de sa phase relative aux oscillations du PCL pour chaque cellule mitrale. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

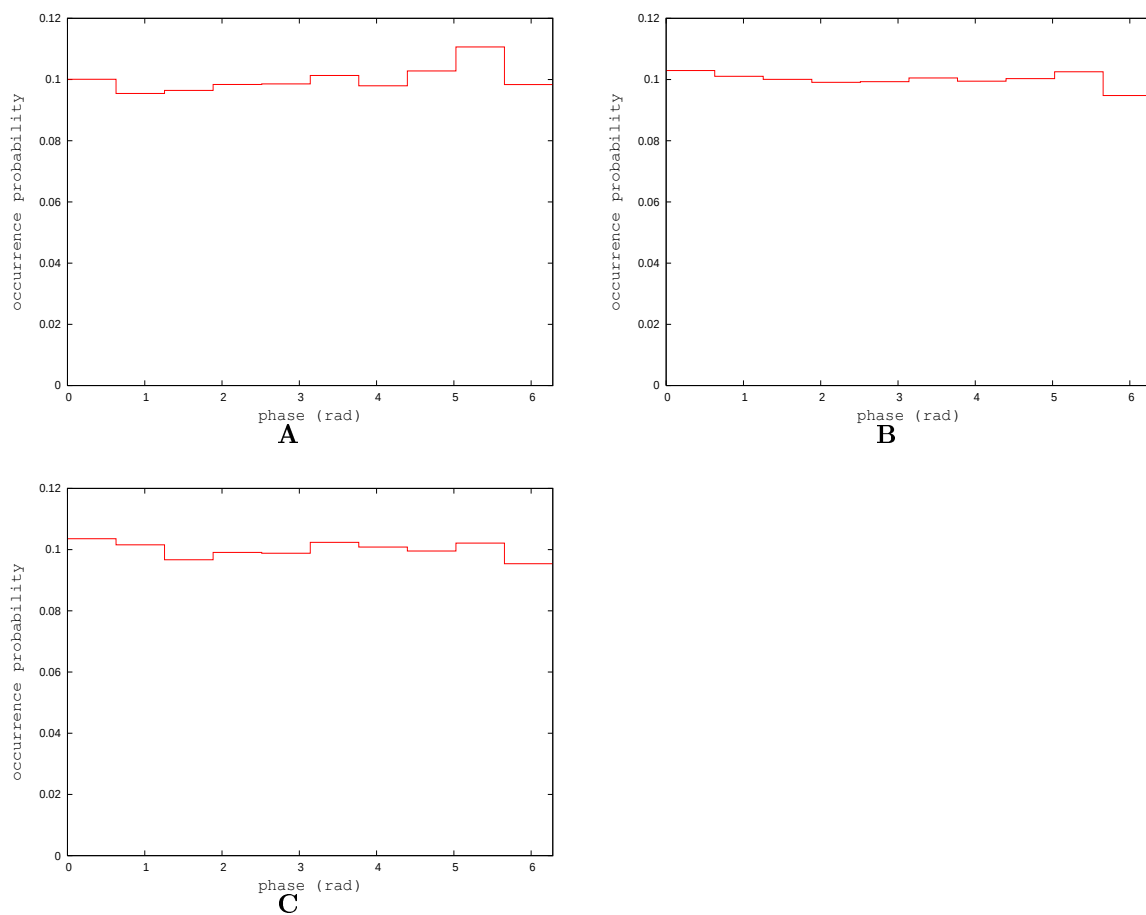


FIG. A.46 – Probabilité d’occurrence d’un événement synaptique excitateur en fonction de sa phase relative aux oscillations du PCL pour chaque cellule mitrale. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.

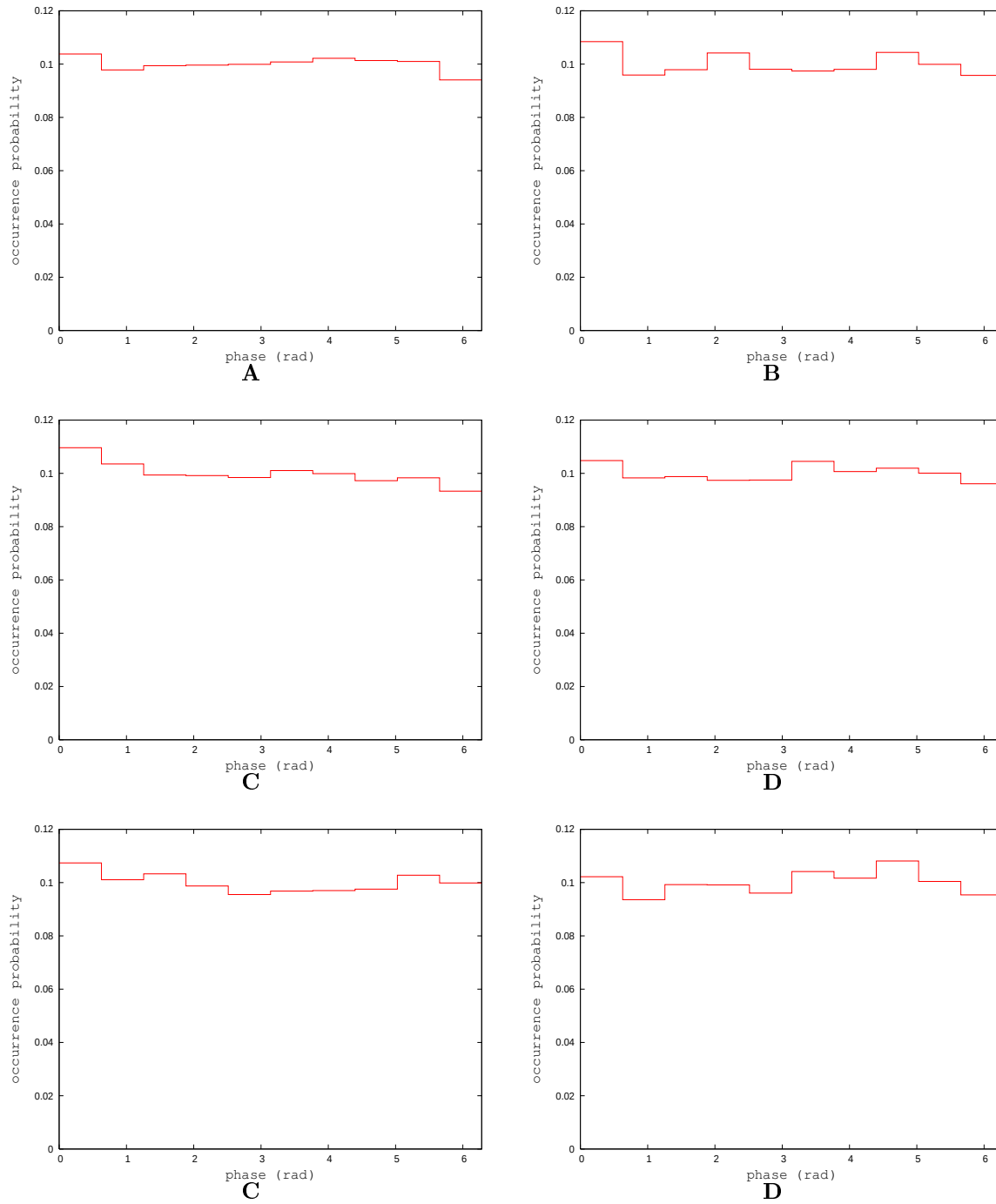


FIG. A.47 – Probabilité d'occurrence d'un événement synaptique inhibiteurs en fonction de sa phase relative aux oscillations du PCL pour chaque cellule mitrale. **A** : cellule mitrale de la tranche 1. **B** : cellule mitrale de la tranche 2. **C** : cellule mitrale de la tranche 3. **D** : cellule mitrale de la tranche 4. **E** : cellule mitrale de la tranche 5. **F** : cellule mitrale de la tranche 6.

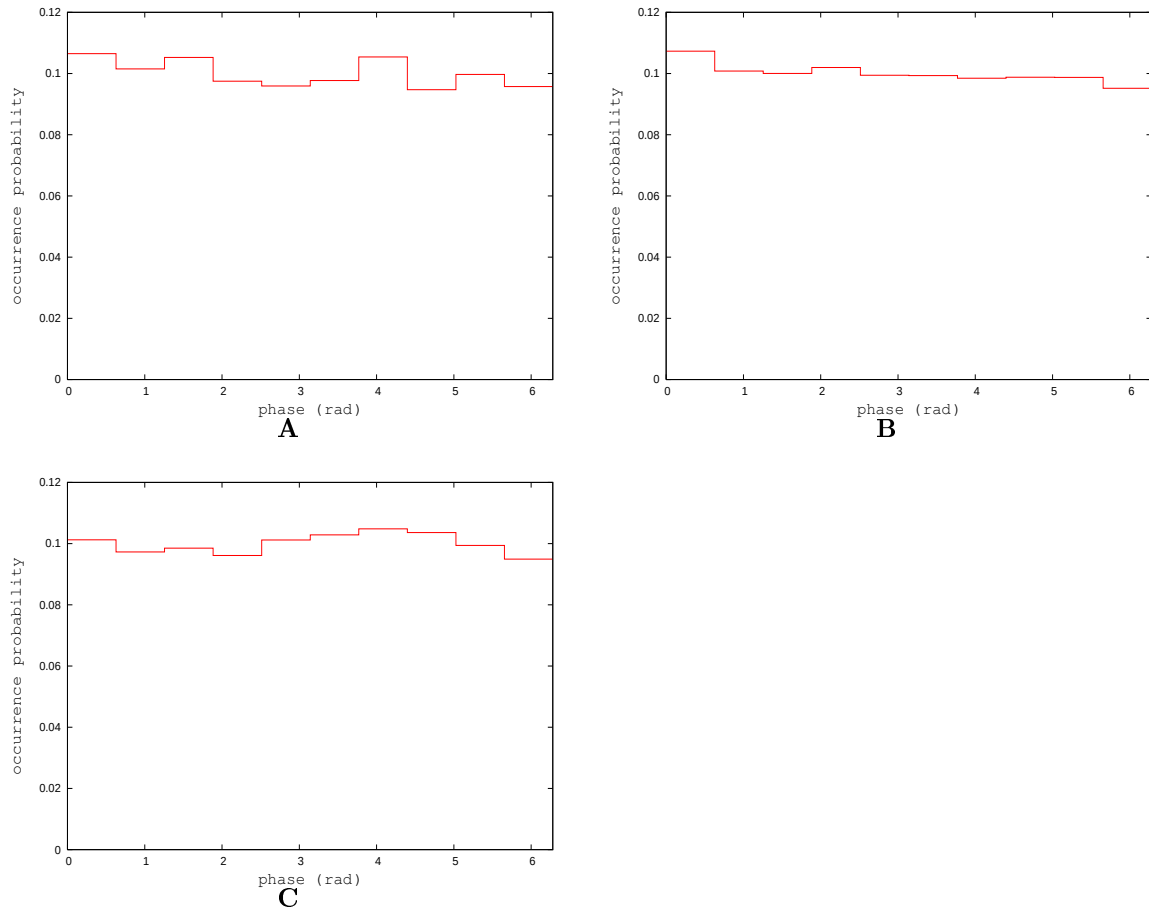


FIG. A.48 – Probabilité d’occurrence d’un événement synaptique inhibiteurs en fonction de sa phase relative aux oscillations du PCL pour chaque cellule mitrale. **A** : cellule mitrale de la tranche 7. **B** : cellule mitrale de la tranche 8. **C** : cellule mitrale de la tranche 9.





## Annexe B

# Méthodes numériques

### B.1 Analyses des données neurophysiologiques

Les analyses des données biologiques ont été réalisées grâce à différents programmes et langages de programmation. Le programme principalement utilisé est appelé ELPHY. Il est réalisé par Gérard Sadoc de l'Institut Pasteur. Ce programme associe une plateforme de visualisation, une console de programmation et une librairie de méthodes numériques. La plateforme de visualisation est essentielle pour observer aisément les enregistrements électrophysiologiques. Cette observation permet une recherche active des caractéristiques intéressantes du signal et permet de contrôler que certains calculs intermédiaires (comme la détection de maxima locaux) ne présentent pas de bogues. La console de programmation permet une analyse sophistiquée des signaux. Le langage utilisé est basé sur le langage orienté objet DELPHI de Borland (<http://delphi.about.com/>). Cette console permet d'enchaîner des méthodes d'analyses numériques, de lire des fichiers de données et d'enregistrer les résultats. De nombreuses méthodes numériques ont été préalablement implémentées ce qui accélère fortement le développement. Au final, cet outil est un concurrent de matlab qui a comme avantage une méthode de visualisation très pratique. Pourtant, certaines méthodes comme des filtres en fréquences coupe-bande ou des tests statistiques ne sont pas implémentés. Pour celles-ci, l'utilisation d'autres programmes a donc été nécessaire. Le programme Matlab a permis de constituer un filtre coupe-bande très performant (voir section 2.2.1.0.0 et section 2.4). Des tests statistiques particuliers comme le test circulaire de Rao (voir section 2.2.3 et section 2.4.3) permettant de différencier deux distributions angulaires a nécessité l'utilisation d'une troisième plateforme appelée R-statistique. Cette plateforme est spécialement dédiée aux analyses statistiques et contient une vaste librairie de tests préalablement programmés. L'échange de données entre différentes plateformes est réalisé sous forme de fichiers textes et a été automatisé par des scripts shell quand cela était possible.

### B.2 Modélisation informatique

Les modèles informatiques ont été réalisés en langage C et C++. Les travaux de simulations de neurones impulsifs au LORIA ont en partie abouti à la réalisation d'une plateforme de modélisation écrite en C et appelée SIRENE (<http://sirene.gforge.inria.fr/>). Cette plateforme permet la mise en forme de réseaux neuronaux, le choix de différents modèles de neurones régis par un nombre d'équations différentielles variable et des interactions synaptiques de différentes formes. L'évolution des équations différentielles est calculée par une méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 avec un pas de temps de 0.2 milliseconde. De par la nature très différente du réseau de neurones constituant le Tempotron (voir section 3.2.2), celui-ci a été réalisé par un autre programme écrit en langage C++. L'interface entre ces

deux programmes a été réalisée par l'intermédiaire de fichiers textes et commandée par un script shell.

### Equations et paramètres du modèle informatique

Les équations régissant le modèle de cellule mitrale sont les suivantes :

$$C \frac{dV}{dt} = I_L(V) + I_{PA}(V) + I_i(V, t) + I_e(V, t) - w(t) + I_{inj} \quad (\text{B.1})$$

$$\text{si } V(t) > V_{peak} \text{ alors } V(t) \leftarrow V_{reset} \text{ et } w \leftarrow w + b \quad (\text{B.2})$$

$$I_L(V) = -g_L(V(t) - E_L) \quad (\text{B.3})$$

$$I_{PA}(V) = g_L \Delta \exp\left(\frac{V(t) - V_T}{\Delta}\right) \quad (\text{B.4})$$

$$I_i(V, t) = -g_i(t)(V(t) - V_i) \quad (\text{B.5})$$

$$I_e(V, t) = -g_e(t)(V(t) - V_e) \quad (\text{B.6})$$

$$\tau_w \frac{dw}{dt} = a(V(t) - E_L) - w(t) \quad (\text{B.7})$$

Les équations régissant le modèle de cellule granulaire sont les suivantes :

$$C \frac{dV}{dt} = I_L(V) + I_{PA}(V) + I_i(V, t) + I_e(V, t) + I_{inj} \quad (\text{B.8})$$

$$\text{si } V(t) > V_{peak} \text{ alors } V(t) \leftarrow V_{reset} \quad (\text{B.9})$$

$$I_L(V) = -g_L(V(t) - E_L) \quad (\text{B.10})$$

$$I_{PA}(V) = g_L \Delta \exp\left(\frac{V(t) - V_T}{\Delta}\right) \quad (\text{B.11})$$

$$I_i(V, t) = -g_i(t)(V(t) - V_i) \quad (\text{B.12})$$

$$I_e(V, t) = -g_e(t)(V(t) - V_e) \quad (\text{B.13})$$

TAB. B.1 – Tableau présentant les valeurs des paramètres utilisés lors de la modélisation d'une cellule mitrale et d'une cellule granulaire.

| paramètres        | mitrale | granule |
|-------------------|---------|---------|
| $g_L$ ( $\mu S$ ) | 0.036   | 0.036   |
| $E_L$ (mV)        | -62.287 | -62.287 |
| $\tau_m$ (ms)     | 12.99   | 12.99   |
| $C$ (nF)          | 0.4676  | 0.4676  |
| $V_T$ (mV)        | -54.12  | -54.12  |
| $\Delta$ (mV)     | 2.17    | 2.17    |
| $a$ ( $\mu S$ )   | 0.0048  | .       |
| $\tau_w$ (ms)     | 17.22   | .       |
| $b$ (nA)          | 0.327   | .       |

La conductance synaptique excitatrice et la conductance synaptique inhibitrice sont constituées par la sommation d'événements synaptiques unitaires :

$$g_{e,i}(t) = \sum_k SE_{e,i}(t - T_k) \quad (\text{B.14})$$

Chaque PA émit par une cellule génère un événement synaptique sur chacune de ses synapses efférentes. Chacun de ces événements est décrit par l'équation suivante ( $H$  est la fonction de Heaviside) :

$$SE(t - T_k) = A.H(t - T_k).(\exp \frac{T_k - t}{\tau_d} - \exp \frac{T_k - t}{\tau_r}) \quad (\text{B.15})$$

TAB. B.2 – Tableau présentant les valeurs des paramètres utilisés pour la modélisation d'un événement synaptique excitateur et d'un événement synaptique inhibiteur.

| paramètres    | événement excitateur | événement inhibiteur |
|---------------|----------------------|----------------------|
| $\tau_r$ (ms) | 1                    | 1                    |
| $\tau_d$ (ms) | 1.5                  | 1.5                  |
| $A$ (nS)      | 3                    | 1.5                  |

Lors de la reconnaissance des vagues de potentiels d'action le potentiel membranaire d'un neurone du Tempotron est régi par les formules suivantes :

$$V(t) = V_{rest} + \sum_{k=1}^N A_k.PSP(t - T_k) \quad (\text{B.16})$$

$$\text{avec } PSP(t - T_k) = A.H(t - T_k).(\exp \frac{T_k - t}{\tau_2} - \exp \frac{T_k - t}{\tau_1}) \quad (\text{B.17})$$

Le pas de temps est de  $0.1ms$  et le taux d'apprentissage  $\alpha$  vaut 0.5.

TAB. B.3 – Tableau présentant les valeurs des paramètres utilisés dans le Tempotron.

| paramètres      | potentiel post-synaptique |
|-----------------|---------------------------|
| $\tau_1$ (ms)   | 0.3                       |
| $\tau_2$ (ms)   | 1.5                       |
| $\delta_t$ (ms) | 0.1                       |
| $\alpha$        | 0.5                       |



# Annexe C

## Publications, conférences, posters

### Articles de journaux internationaux

- Titre : **Inhibitory control of spike timing precision**
- Journal : **NeuroComputing**
- Auteurs : **Maxime Ambard, Dominique Martinez**
- Année : **2006**
- volume : **70**
- pages : **200-205**

### Articles de conférences

- Titre : **A 4x4 logarithmic spike timing encoding scheme for olfactory sensor applications**
- Conférence : **ISCAS**
- Auteurs : **Guo Bin, Amine Bermak, Maxime Ambard, Dominique Martinez**
- Année : **2007**
- Lieu : **Hong-Kong**
- Titre : **A spiking neural network for gaz discrimination using a tin oxide sensor array**
- Conférence : **DELTA**
- Auteurs : **Maxime Ambard, Guo Bin, Dominique Martinez, Amine Bermak**
- Année : **2008**
- Lieu : **Hong-Kong**

### Posters

- Titre : **Effects of variable inhibition on spike timing precision in the olfactory bulb**
- Conférence : **COSYNE**
- Auteurs : **Maxime Ambard, Dominique Martinez**
- Année : **2007**
- Lieu : **Salt Lake City**

## C.1 NeuroComputing, 2006

**Résumé.** L'inhibition GABAergique réalisée par l'intermédiaire des interneurons peut augmenter la précision du temps d'émission de potentiels d'action des cellules relais en atténuant l'influence des conditions initiales. Cependant, le nombre ainsi que les moments d'arrivées des événements synaptiques inhibiteurs peuvent être variables au cours des expérimentations. Comment cette variabilité affecte la précision du temps d'émission des potentiels d'action des cellules relais? Dans cet article, nous obtenons une formule analytique définissant la variance de la latence d'émission de potentiels d'action des cellules relais en fonction de la variabilité de l'inhibition reçue. Cette étude prédit qu'une inhibition variable est d'autant plus tolérée que le nombre d'événements synaptiques inhibiteurs reçus est grand et que leur constante de temps est petite, ce qui est cohérent avec des mesures expérimentales du bulbe olfactif chez le mammifère et du lobe antennaire chez l'insecte.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Neurocomputing 70 (2006) 200–205

NEUROCOMPUTING

[www.elsevier.com/locate/neucom](http://www.elsevier.com/locate/neucom)

# Inhibitory control of spike timing precision<sup>☆</sup>

M. Ambard<sup>\*</sup>, D. Martinez

CORTEX Group, LORIA-INRIA, Nancy, France

Received 5 August 2005; received in revised form 24 February 2006; accepted 24 March 2006

Communicated by Lansner

Available online 7 July 2006

## Abstract

GABAergic inhibition via local interneurons may play a role in enhancing spike timing precision in principal cells, since it tends to eliminate the influence of initial conditions. However, both the number and the timing of inhibitory synaptic events may be variable across repeated trials. How does this variability affect the spike timing precision in principal neurons? In this paper, we derive an analytical expression for the spike output jitter as a function of the variability of the received inhibition. This study predicts that variable inhibition is especially tolerated as the number of inhibitory cells is large and the decay time constant of the GABAergic synapse is small, which is consistent with experimental data from early olfactory systems (antennal lobe for insects, olfactory bulb for vertebrates).

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Firing precision; GABAergic inhibition; Spiking neurons; Olfaction; Olfactory bulb

## 1. Introduction

Experimental evidence tends to show that precise spike timing plays a significant role in the encoding of sensory stimuli [23]. A pre-requisite is that neurons fire spikes in a precise and reproducible way over repeated presentations of the same stimulus. Both experimental studies and theoretical work have shown that the neural response can indeed be precise and reliable, depending on the nature of the input [13,3,8]. Fast varying aperiodic stimuli lead to precise spike timing while constant or slowly varying stimuli yield imprecise firing. All natural stimuli, however, do not have a high-temporal bandwidth. For example, in comparison with sounds or images, odors change more slowly.

Olfaction is generally a slow-temporal bandwidth sense. Olfactory receptor neurons converge onto glomeruli that present a slow dynamics of activation [18]. Thus, olfactory bulb mitral cells (MCs), excited by one or few glomeruli, receive slowly varying inputs. It is known that MCs have an unreliable spiking activity under constant stimulation [1].

Despite this fact, some MCs present *in vivo* synchronization with precise spiking activity [9,7]. In the olfactory bulb, MCs receive inhibition from inhibitory granule cells (GCs). The received inhibition could be responsible of the precision of individual MCs, since it tends to eliminate the influence of initial conditions [2,10]. However, GABAergic inhibition released by the GCs and received by the MCs is asynchronous and variable across repeated trials [19,22]. How does the variability in the received inhibition affect the precision of principal cells? To address this question we shall use a quadratic integrate-and-fire neuron model that allows for analytic calculations. In Section 2, we describe our model and present simulations showing that GABAergic inhibition may enhance spike timing precision. In Section 3, we derive an approximate analytical expression for the spike output jitter as a function of the variability of the received inhibition. In Section 4, we demonstrate the validity of this approximation with simulation results. In Section 5, we discuss the predictions obtained from our study.

## 2. Model description and simulations

We consider here the quadratic integrate and fire (QIF) model which is known to be a very good approximation of

<sup>☆</sup>This work was funded by the European Network of Excellence GOSPEL (<http://www.gospel-network.org>).

<sup>\*</sup>Corresponding author.

E-mail addresses: [maxime.ambard@loria.fr](mailto:maxime.ambard@loria.fr) (M. Ambard), [dominique.martinez@loria.fr](mailto:dominique.martinez@loria.fr) (D. Martinez).



any type 1 neuron [6]. The time evolution of the membrane potential  $V$  is described by the following equation

$$C \frac{dV}{dt} = q(V(t) - V_T)^2 + I - I_{th} - I_{GABA}(t) + I_{noise}(t) \quad (1)$$

in which  $I$  is a constant input current,  $I_{th}$  denotes the minimal current required for repetitive firing,  $I_{noise}$  is an intrinsic white noise current of standard deviation  $\sigma_{noise}$  and  $I_{GABA}$  is a synaptic inhibitory current. In the absence of any noise and synaptic current, the QIF neuron converges to the resting potential  $V_{rest}$  when  $I = 0$  and fires as soon as  $V$  reaches the threshold  $V_{th}$ , when  $I \geq I_{th}$ . Right after the spike,  $V$  is reset to the value  $V_{reset}$ . The membrane capacitance  $C$  and resting potential  $V_{rest}$  have been derived from MC experimental data [12,16]. The other parameters have been fitted in order to obtain a similar frequency-current response as the MC conductance-based model in [20]. The parameters chosen for the QIF neuron are as follows:  $C = 0.2$  nF,  $V_{rest} = -65$  mV,  $V_T = -60.68$  mV,  $q = 0.00643$  ms V<sup>-1</sup>,  $I_{th} = 0.12$  nA,  $V_{th} = 30$  mV and  $V_{reset} = -70$  mV. The inhibitory synaptic current  $I_{GABA}(t)$  in Eq. (1) results from the summation of GABAergic synaptic events originating from interactions with GCs. An unitary event, occurring at time  $t'$ , is modeled by a simple exponential inhibitory post-synaptic current (IPSC). For  $t \geq t'$ , we have

$$IPSC(t) = g e^{-(t-t')/\tau} (V(t) - E_{GABA}). \quad (2)$$

The maximum synaptic conductance is  $g = 1$  nS [16], the synaptic time decay is  $\tau = 6$  ms [14] and the reversal potential of the synapse is  $E_{GABA} = -70$  mV. Simulations were performed by integrating Eq. (1) with a fourth-order Runge–Kutta method with time step of 0.05 ms. Unless specified otherwise, the following random initialization was used. The initial membrane potential  $V(t=0)$  is taken randomly between  $V_{reset}$  and  $V_{th}$  such as the firing times obtained over repeated trials, from Eq. (1) with  $I_{GABA} = 0$  and  $I_{noise} = 0$ , are uniformly distributed.

The QIF neuron is precise when its firing time  $T$  stays unchanged across repeated trials with the same input current  $I$ . A measure of precision is the spike time jitter  $\sigma_T$  which characterizes the temporal dispersion around cluster firing times induced by repeated trials (precise neuron = small  $\sigma_T$ ). Fig. 1 shows the temporal evolution of  $\sigma_T$ , estimated over 100 repeated simulations of the QIF neuron (Eq. (1)), with  $I_{GABA} = 0$  and different  $\sigma_{noise}$  values. The initial condition  $V(t=0)$  was similar in all trials. Due to  $I_{noise}$ , the spike time jitter  $\sigma_T$  increases over time so that the neuron becomes more and more imprecise. This is in agreement with previous works [13,3,8]. To see if the first spike can convey some information about the input, we performed repeated simulations for different  $I$  and random initial conditions. Fig. 2 shows the mean and standard deviation  $\sigma_T$  of the first spike latency for a QIF neuron, with and without GABAergic inhibition. When  $I_{GABA} \neq 0$ , 100 synchronous IPSCs are generated at time  $t' = 0$

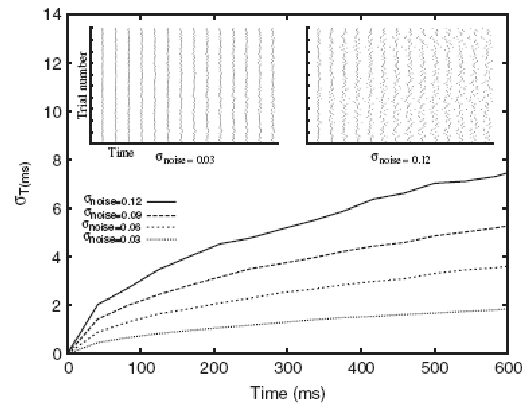


Fig. 1. Without GABAergic inhibition, the spike time jitter  $\sigma_T$  increases over time. The different curves indicate the temporal evolution of the spike time jitter  $\sigma_T$  estimated over 100 repeated simulations of the QIF neuron (Eq. (1)). In the simulations,  $I = 0.15$  nA,  $I_{GABA} = 0$  and  $\sigma_{noise}$  ranges from 0.03 to 0.12 nA. Two examples of spike rasters obtained from 100 trials are indicated for  $\sigma_{noise} = 0.03$  and 0.12 nA.

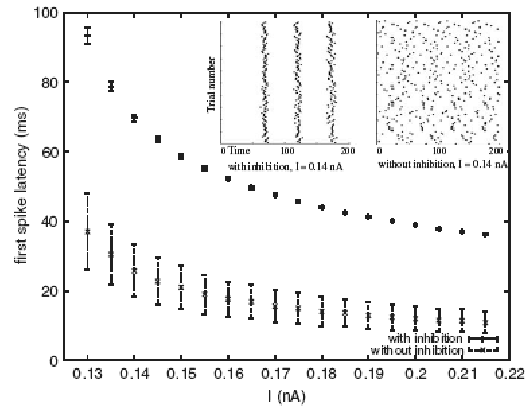


Fig. 2. Synchronous GABAergic inhibition enhances spike timing precision. Mean and standard deviation of the first spike latency as a function of the input current  $I$  have been estimated over 100 repeated simulations of the QIF neuron (Eq. (1),  $\sigma_{noise} = 0.05$  nA). The top curve is for  $I_{GABA} \neq 0$  whereas the one at the bottom is for  $I_{GABA} = 0$ .  $I_{GABA} \neq 0$  was obtained by the summation of 100 synchronous synaptic events occurring at time  $t' = 0$  and modeled by Eq. (2). Two spike rasters, obtained from repeated trials with  $I = 0.14$  nA, are indicated for  $I_{GABA} = 0$  and  $I_{GABA} \neq 0$ .

according to Eq. (2). From Fig. 2, we see that  $\sigma_T$  is very large when  $I_{GABA} = 0$  and very small when  $I_{GABA} \neq 0$ . GABAergic inhibition makes the neuron more precise so that its firing time  $T$  is a reliable estimate of  $I$ . Two examples of spike rasters are indicated in Fig. 2 for  $I = 0.14$  nA and for  $I_{GABA} = 0$  and  $I_{GABA} \neq 0$ . Could increased precision be obtained with excitation rather than

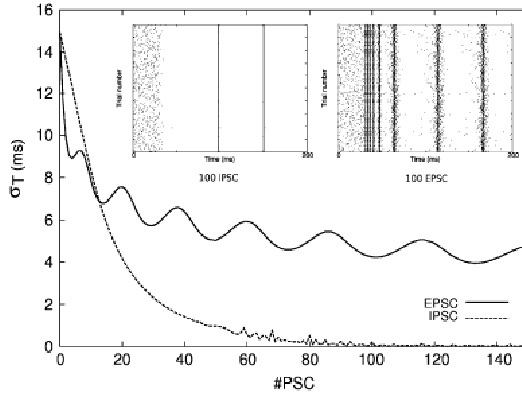


Fig. 3. Inhibitory versus excitatory control of spike timing precision. Plain and dashed curves represent the spike time jitter  $\sigma_T$  as a function of the number of received EPSCs and IPSCs, respectively. The spike time jitter was estimated after  $t = 200$  ms on 1000 repeated simulations with  $I = 0.14$  nA and random membrane potential initialization. Synaptic events were injected synchronously at  $t = 30$  ms and their number varied in the simulations from 0 to 150. Two examples of spikes rasters are indicated for 100 IPSCs (left inset) and EPSCs (right inset).

inhibition? To address this question, we performed repeated simulations with a synaptic excitatory current  $I_{\text{AMPA}}$  replacing the GABAergic current in Eq. (1).  $I_{\text{AMPA}}$  results from the summation of unitary excitatory post-synaptic currents (EPSC) similar to Eq. (2) except that the reversal potential is now  $E_{\text{AMPA}} = 0$  mV [4]. EPSCs were injected synchronously at  $t = 30$  ms; their number varied in the simulations from 0 to 150. The spike time jitter obtained is represented in Fig. 3 as a function of the number of received EPSCs, and compared to the one obtained with IPSCs under the same experimental conditions. This result shows that a high level of spike timing precision is not realized by excitation alone, even in presence of a large number of EPSCs. In contrast, GABAergic inhibition tends to eliminate the influence of initial conditions and, thus, leads to a high level of spike timing precision. This is in line with previous works [2,10]. In the olfactory bulb, the received inhibition from GCs could, therefore, be responsible for the precision of individual MCs. However, inhibitory feedback into the MCs is asynchronous and variable across trials [19,22]. How does the variability of the received inhibition affect the precision of principal neurons? This point will be studied mathematically in the next section.

### 3. Mathematical analysis of spike timing precision for a neuron receiving variable inhibition

Let us first consider a QIF neuron (Eq. (1) with  $I_{\text{noise}}(t) = 0$ ) receiving, at a time  $t'$ , a single IPSC whose temporal evolution is given by Eq. (2). The total current, for  $t \geq t'$ , is then

$$J(t) = I - I_{\text{th}} - g e^{-(t-t')/\tau} (V(t) - E_{\text{GABA}}). \quad (3)$$

Börgers and Kopell [2] have shown that the firing time  $T_1$  of a QIF neuron receiving a single strong IPSC is relatively independent of the initial condition  $V(t=0)$ , see also [10]. Provided  $g$  is large enough, trajectories in the phase plane  $(V, J)$  are all attracted towards a given trajectory so that they all reach approximately the same point  $(V_{\text{th}}, J^*)$  at firing time. This is shown in Fig. 3 in [10] and Fig. 5C in [2]. The result is an almost complete loss of the initial condition  $V(t=0)$ . Whatever the initial condition might be, the total input current is approximately equal to  $J^*$  at the firing time  $T_1$

$$J^* \approx J(T_1) = I - I_{\text{th}} - g e^{-(T_1-t')/\tau} (V_{\text{th}} - E_{\text{GABA}})$$

and thus

$$T_1 \approx \tau \ln g - \tau \ln(I - I_{\text{th}} - J^*) + \tau \ln(V_{\text{th}} - E_{\text{GABA}}) + t'. \quad (4)$$

To determine the effect of variable inhibition on the spike time jitter, we have generalized Börgers and Kopell's study to the case of a QIF neuron receiving a burst of  $k$  IPSCs at times  $t'_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, k$ . Without loss of generality, we consider that the neuron fires after receiving the  $k$ th IPSC. At the firing time  $T$ , the total input current is approximately equal to  $J^*$

$$J^* \approx J(T) = I - I_{\text{th}} - \sum_{i=1}^k g e^{-(T-t'_i)/\tau} (V_{\text{th}} - E_{\text{GABA}}) \quad (4)$$

and thus, the firing time of a neuron receiving a burst of  $k$  IPSCs is

$$T \approx \tau \ln g - \tau \ln(I - I_{\text{th}} - J^*) + \tau \ln(V_{\text{th}} - E_{\text{GABA}}) + \tau \ln \sum_{i=1}^k e^{t'_i/\tau}. \quad (5)$$

Let us now consider variable inhibition, i.e. the number  $k$  of received IPSCs is a random variable with mean  $\langle k \rangle$  and variance  $\sigma_k^2$ , and the IPSC times  $t'_i$  are drawn randomly from an unknown probability density function with variance  $\sigma_{t'}^2$ . The only random variable in Eq. (5) is thus

$$X = \tau \ln \sum_{i=1}^k e^{t'_i/\tau}.$$

Furthermore, we have  $\sigma_T^2 = \sigma_X^2$ . An approximation for  $\sigma_T^2$  can be found by considering the fact that the variance of a sum of a random number  $k$  of independent random variables, each with variance  $\sigma^2$ , is  $\langle k \rangle \sigma^2 + \langle k \rangle^2 \sigma_k^2$ , and that the variance of a function  $y = g(x)$  of a random variable  $x$  approximately depends on the mean  $\eta_x$  and variance  $\sigma_x^2$  of  $x$ :  $\sigma_y^2 \approx |dg/dx|_{x=\eta_x}^2 \sigma_x^2$  (Eq. (5.56) in [17]). Using these formulae, we found

$$\sigma_T^2 \approx \frac{1}{\langle k \rangle} \left( \sigma_{t'}^2 + \tau^2 \frac{\sigma_k^2}{\langle k \rangle} \right). \quad (6)$$

Note that Eq. (6) becomes identical to Eq. (4.20) in [2] when the inhibition is precise ( $\sigma_{t'}^2 = 0$ ). However, Eq. (6) is

more general than the one in [2] because it takes into account the fact that the IPSCs can occur at different times.

#### 4. Numerical results

In order to check the validity of the approximation given by Eq. (6), we performed repeated simulations of the QIF neuron (Eq. (1),  $I_{\text{noise}}(t) = 0$ ) receiving a random burst of  $k$  asynchronous synaptic events (Eq. (2)). The number  $k$  of unitary IPSCs is drawn randomly from a gaussian density with mean  $\langle k \rangle = 100$  and standard deviation  $\sigma_k$  varying from 0 to 9. Unitary IPSCs are generated at random times (inhibitory jitter  $\sigma_i$  taken from 0 to 9 ms). In order to consider the effect of fast  $GABA_A$  and slow  $GABA_B$

inhibition,  $\tau_{\text{fast}} = 6$  ms or  $\tau_{\text{slow}} = 100$  ms have been used as synaptic decay time constant in Eq. (2).

Fig. 4 compares the theoretical spike time jitter  $\sigma_T$  given by Eq. (6) to the one obtained from simulations. In Fig. 4A, when fast inhibition is precise (small  $\sigma_i$ ) and balanced ( $k \approx \langle k \rangle$ , small  $\sigma_k$ ), we see a perfect match between theoretical and experimental  $\sigma_T$  values. For  $\sigma_i$  larger than 4 ms,  $\sigma_T$  values given by Eq. (6) are, however, underestimated. Moreover, the discrepancy between theoretical and experimental  $\sigma_T$  values increases with the inhibitory jitter  $\sigma_i$ . This is due to the approximations made for deriving Eq. (6). In particular, the approximation of the variance of a function (Eq. (5.56) in [17]) is only valid when the variance is small. From Eq. (6), we see that the inhibitory jitter contributes negatively to the spike timing precision through the ratio  $\sigma_i^2/\langle k \rangle$ . Because the mean number of IPSCs was large in our simulations, we obtained  $\sigma_T \ll \sigma_i$  in case of fast inhibition (see Fig. 4A). From Fig. 4B, we see that slow inhibition is not robust to a variability on the number  $k$  of received IPSCs. The spike time jitter  $\sigma_T$  increases much faster in the  $\sigma_k$  direction in Fig 4B when  $\tau_{\text{slow}} = 100$  ms than in Fig 4A when  $\tau_{\text{fast}} = 6$  ms. When  $\sigma_i = 0$ , Eq. (6) predicts that  $\sigma_T$  will be  $\tau_{\text{slow}}/\tau_{\text{fast}} \approx 17$  times higher for slow inhibition than for fast inhibition.

So far, we just considered a single burst of inhibition with  $\langle k \rangle$  fairly large. What happens to the spike time jitter when  $\langle k \rangle$  is smaller and the inhibition phasic? To address this question, we performed simulations of a QIF neuron receiving consecutive bursts of stochastic asynchronous synaptic events. Fig. 5 shows the temporal evolution of  $\sigma_T$

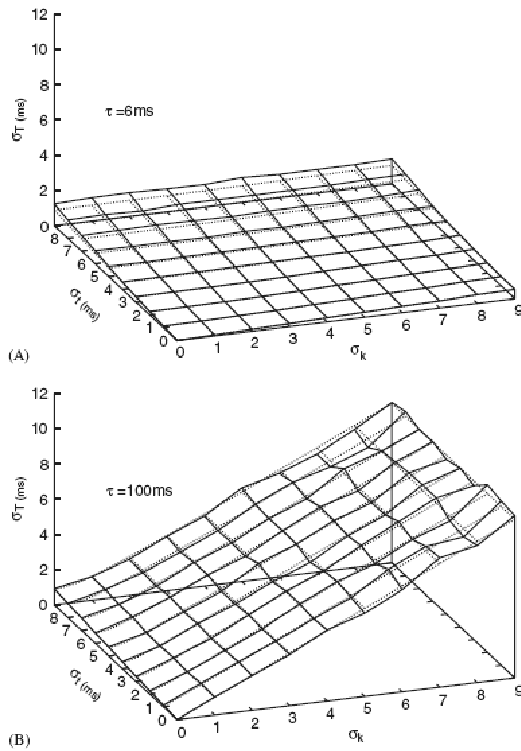


Fig. 4. Spike time jitter  $\sigma_T$  as a function of the variability of the received inhibition ( $\sigma_i, \sigma_k$ ). The dashed curve represents theoretical  $\sigma_T$  values given by Eq. (6). The plain curve represents experimental  $\sigma_T$  values obtained from simulations of the QIF neuron. In Eq. (1),  $I_{\text{noise}}(t) = 0$ ,  $I = 0.13$  nA and  $I_{\text{GABA}}$  was obtained from a burst of  $k$  stochastic asynchronous synaptic events (Eq. (2)) with synaptic current decay of 6 ms (A) and 100 ms (B). The number  $k$  of unitary IPSCs is drawn randomly from a gaussian density with mean  $\langle k \rangle = 100$  and standard deviation  $\sigma_k$  varying from 0 to 9. Unitary IPSCs are generated at random times (inhibitory jitter  $\sigma_i$  taken from 0 to 9 ms).

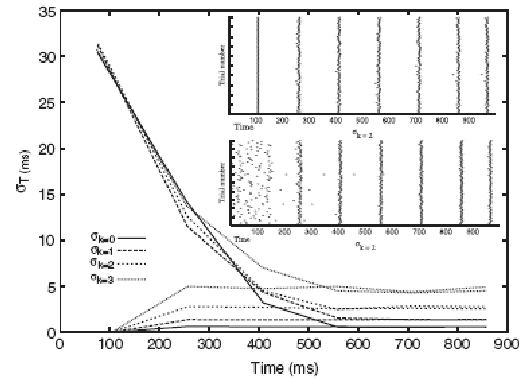


Fig. 5. With phasic fast GABAergic inhibition, the temporal evolution of the spike time jitter  $\sigma_T$  reaches a stable state. The QIF neuron (Eq. (1),  $I_{\text{noise}}(t) = 0$ ) receives consecutive bursts of stochastic asynchronous synaptic events ( $k = 10$  IPSCs,  $\sigma_i = 2$  ms,  $\sigma_k$  varying from 0 to 3 IPSCs, period of inhibitory bursts = 150 ms). Two extreme initial conditions are considered, one for which  $V(t=0)$  was similar in all trials and another for which  $V(t=0)$  was randomly chosen. They, respectively, lead to  $\sigma_T = 0$  ms and  $\sigma_T \approx 30$  ms at time  $t = 100$  ms. Despite different initial conditions,  $\sigma_T$  converges to a stable state which depends on the value of  $\sigma_k$ . Two spike rasters, obtained from repeated trials with  $I = 0.125$  nA, are indicated for the two initial conditions.

after consecutive bursts of inhibition with  $\tau = 6$  ms. We see that  $\sigma_T$  reaches a stable state that does not depend on initial conditions but does depend on the value of  $\sigma_k$ .

## 5. Discussion

We have considered the spike timing precision of a neuron receiving GABAergic inhibition whose number and timing of inhibitory synaptic events is variable across repeated trials. How does this variability affect the spike timing precision in principal neurons? We have derived an approximate analytical expression for the spike output jitter (Eq. (6)). The variability of the received inhibition is characterized by the inhibitory jitter  $\sigma_i^2$  and the variance  $\sigma_k^2$  in the number  $k$  of inhibitory events. The inhibition is said to be balanced when  $\sigma_k^2$  is small so that  $k$  across trials is approximately equal to the mean inhibition  $\langle k \rangle$ . The inhibition is said to be precise when  $\sigma_i^2$  is small so that the inhibitory events occur approximately at the same time.

From Eq. (6), we see that the contribution of  $\sigma_i^2$  and  $\sigma_k^2$  to the spike output jitter  $\sigma_T^2$  is divided by the mean inhibition  $\langle k \rangle$  (large  $\langle k \rangle$  implies small  $\sigma_T^2$ ). In neural structures with a large number of inhibitory cells,  $\langle k \rangle$  is expected to be large, and thus there is less requirement to have precise and balanced inhibition. In contrast, precise spike timing in neural structures where  $\langle k \rangle$  is small requires precise and balanced inhibition. This prediction is in line with previous modeling work [15] and experimental data from the insect antennal lobe. The antennal lobe has a small number of inhibitory cells (e.g. 300 for the locust) and the inhibition has been shown to be very precise ( $\sigma_i \approx 3.8$  ms, see [11]).

From Eq. (6), we see that the contribution of  $\sigma_k^2$  to the spike output jitter  $\sigma_T^2$  is multiplied by the decay time constant of the inhibitory synapse. As shown in Fig. 4, slow inhibition is not robust to a variability on the number  $k$  of received IPSCs, in contrast to fast inhibition. This result is in agreement with experimental data from the insect antennal lobe showing that synchronization and precise spike timing of principal cells decreases (resp. increases) when fast  $GABA_A$  (resp. slow  $GABA_B$ ) inhibition is pharmacologically blocked, see [21,24].

The role of phasic fast  $GABA_A$  and slow  $GABA_B$  inhibition is interesting to pursue as extension to this work. As seen in Fig. 5, the firing times of a neuron receiving consecutive bursts of fast inhibition become more and more precise over time. On the contrary, the spike time jitter of a residual neuron that does not receive inhibition or receive slow inhibition increases over time so that only its firing rate can reliably encode information (see Fig. 1). This suggests that complementary pieces of information may be conveyed in the precise timing of neurons receiving fast inhibition and in the firing rate of residual neurons receiving slow inhibition. Phasic fast and slow inhibition could, therefore, multiplex information into

separate channels, in agreement with recent experimental work [7].

## References

- [1] R. Balu, P. Larimer, B.W. Strowbridge, Phasic stimuli evoke precisely timed in intermittently discharging mitral cells, *J. Neurophysiol.* 92 (2004) 743–753.
- [2] C. Börgers, N. Kopell, Synchronisation in network of excitatory and inhibitory neurons with sparse, random connectivity, *Neural Comput.* 15 (2003) 509–538.
- [3] R. Brette, E. Guigon, Reliability of spike timing is a general property of spiking model neurons, *Neural Comput.* 15 (2002) 279–308.
- [4] A.P. Davison, J. Feng, D. Brown, Dendrodendritic inhibition and simulated odor responses in a detailed olfactory bulb network model, *J. Neurophysiol.* 90 (2003) 1921–1935.
- [5] B. Ermentrout, Type 1 membranes, phase resetting curves, and synchrony, *Neural Comput.* 8 (1996) 979–1001.
- [6] R.W. Friedrich, C.J. Habermann, G. Laurent, Multiplexing using synchrony in the zebrafish olfactory bulb, *Nature Neurosci.* 7 (2004) 862–871.
- [7] B. Gutkin, G.B. Ermentrout, M. Rudolph, Spike generating dynamics and the conditions for spike-time precision in cortical neurons, *J. Comput. Neurosci.* 15 (2003) 91–103.
- [8] H. Kashiwadani, Y.F. Sasaki, N. Uchida, K. Mori, Synchronized oscillatory discharges of mitral/tufted cells with different molecular receptive ranges in the rabbit olfactory bulb, *J. Neurophysiol.* 82 (1999) 1786–1792.
- [9] N. Kopell, B. Ermentrout, Chemical and electrical synapses perform complementary roles in synchronization of interneuronal networks, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101 (2004) 15482–15487.
- [10] G. Laurent, H. Davidowitz, Encoding of olfactory information with oscillating neural assemblies, *Science* 265 (1994) 1872–1875.
- [11] G. Lowe, Inhibition of backpropagating action potential in mitral cell secondary dendrites, *J. Neurophysiol.* 88 (2002) 64–85.
- [12] Z. Mainen, T. Sejnowski, Reliability of spike timing in neocortical neurons, *Science* 268 (1995) 1503–1506.
- [13] T.W. Margrie, A.T. Schaefer, Theta oscillation coupled spike latencies yield computational vigour in a mammalian sensory system, *J. Physiol.* 546 (2) (2003) 363–374.
- [14] D. Martinez, Oscillatory synchronization requires precise and balanced feedback inhibition in a model of the insect antennal lobe, *Neural Comput.* 17 (2005) 2548–2570.
- [15] Z. Nusser, Release-independent short-term facilitation on GABAergic synapses in the olfactory bulb, *Neuropharmacology* 43 (2002) 573–583.
- [16] A. Papoulis, Probability, Random Variables, and Stochastic Processes, second ed., McGraw-Hill Book Co., New York, 1984.
- [17] S. Sachse, C.G. Galizia, The coding of odour-intensity in the honeybee antennal lobe: local computation optimizes odour representation, *Eur. J. Neurosci.* 18 (2003) 2119–2132.
- [18] N.E. Schoppa, C.M. Kinzie, Y. Sahara, T.P. Segerson, G.L. Westbrook, Dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb is driven by NMDA receptors, *J. Neurosci.* 18 (1998) 6790–6802.
- [19] G.Y. Shen, W.R. Chen, J. Mittdgaard, G.M. Shepherd, M.L. Hines, Computational analysis of action potential initiation in mitral cell soma and dendrites based on dual patch recordings, *J. Neurophysiol.* 82 (1999) 3006–3020.
- [20] M. Stopfer, S. Bhagavan, B.H. Smith, G. Laurent, Impaired odor discrimination on desynchronization of odor-encoding neural assemblies, *Nature* 390 (1997) 70–74.
- [21] N. Urban, B. Sakmann, Reciprocal intraglomerular excitation and intra- and interglomerular lateral inhibition between mouse olfactory bulb mitral cells, *J. Physiol.* 542 (2) (2002) 355–367.
- [22] R. VanRullen, R. Guyonneau, S.J. Thorpe, Spike times make sense, *Trends Neurosci.* 28 (2005) 1–4.

- [24] R.I. Wilson, G. Laurent, Role of GABAergic inhibition in shaping odor-evoked spatiotemporal patterns in the drosophila antennal lobe, *J. Neurosci.* 25 (40) (2005) 9069–9079.



Maxime Ambard received a master degree in computer engineering from the EPF School in Paris in 2001 and a master degree in cognitive sciences from the University Lumières in Lyon, in 2003. He is a PhD student at LORIA, CORTEX group, in Nancy. His main research interest is in computational neuroscience.



Dominique Martinez received his PhD degree in electrical and electronic engineering from the University Paul Sabatier in Toulouse, France, in 1992. He was a post-doctoral fellow at MIT, Department of Brain and Cognitive Sciences, and Harvard, VLSI group, in Cambridge, MA, USA, in 1992 and 1994, respectively. From 1993 to 1999 he worked at LAAS-CNRS in Toulouse where his research interests were concerned with machine learning (artificial neural networks, support vector machines). In 2000, he joined LORIA in Nancy and his research interests currently focus on biologically-plausible spiking neural networks for sensory processing, with particular application to artificial olfaction (neuromorphic electronic noses).

---

## C.2 ISCAS, 2007

**Résumé.** Cet article présente un schéma d'encodage logarithmique permettant de traduire la réponse d'une matrice 4x4 de capteurs de gaz artificiel en une suite d'impulsions électriques servant à la reconnaissance de gaz. L'hydrogène, l'éthanol et le monoxyde de carbone servent à caractériser le comportement de la matrice de capteurs. Les données collectées sont utilisées pour tester le schéma d'encodage et la reconnaissance de gaz. Les données de simulation montrent que chacun des gaz génère une unique séquence de plusieurs impulsions dont l'ordre est indépendant de la concentration du gaz considéré. Cette séquence particulière peut alors être analysée afin de reconnaître la nature du gaz. De plus, la concentration du gaz peut être déterminée par la latence de la première impulsion permettant de déterminer la nature et la concentration du gaz.

# A 4×4 Logarithmic Spike Timing Encoding Scheme for Olfactory Sensor Applications

Bin Guo<sup>1</sup>, Amine Bermak<sup>1</sup>, Maxime Ambard<sup>2</sup>, Dominique Martinez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Electronic and Computer Engineering Department, Hong Kong University of Science and Technology

Clear Water Bay, Kowloon, Hong Kong. Email: guobin@ust.hk

<sup>2</sup>CORTEX Group, LORIA-INRIA, Nancy, France. Email: ambard@loria.fr

**Abstract**—This paper presents a 4×4 logarithmic spike-timing encoding scheme used to translate the output of an integrated tin oxide gas sensor array into spike sequence, which is exploited to perform gas recognition. Hydrogen, Ethanol and Carbon monoxide were used to characterize the gas sensor array. The collected data were then used to test the proposed circuit for spike encoding and gas recognition. Simulation results illustrate that a particular analyte gas generates a unique spike pattern with certain spike ordering sequence, which is independent of the gas concentration. This unique spike sequence can thus be used to recognize different gases. In addition, the concentration information can also be extracted from the time-to-the-first spike in the sequence making it possible to perform not only gas/odor recognition but quantification as well.

**Keywords:** Logarithmic Spike Timing, Tin Oxide, Gas Sensor Array, Spike Sequence

## I. INTRODUCTION

**B**IOLOGICAL neurons communicate using short and sudden increases in their membrane voltage, which are more commonly known as action potentials or spikes. Recent research has shown that neurons encode information in spikes not only with firing frequency, but also more effectively with precise timing of single spikes [1]. Spike timing seems to be the basis for some neural computations, such as auditory neurons in cochlear ganglion and auditory brain system nuclei [2], ganglion cells in retina [3] and cells of rat barrel cortex [4]. Stimuli with temporal structures can thus drive different neurons to spike as spatiotemporal codes for such stimuli. Temporally stable stimuli can also be transformed into spatiotemporal codes. For instance, different odors evoke particular spatiotemporal spikes of the projection cells in the locust antennal lobe [5]. Such spatiotemporal spike patterns from a population of neurons can be simply encoded as rank orders [6] with rapid and robust processing, where only one spike per neuron is used and the interconnections between individual neurons are not needed. The generated spike trains can be recognized using neural networks or state machines in digital systems [7].

Recent electrophysiological recordings in the mouse olfactory bulbs have shown that the phase of the firing of a principal neuron relative to the beginning of each respiratory cycle reflects input intensity [8]. In addition, these experimental results and theoretical work reported in [1] show an approximate logarithmic relationship between firing latency and odor

intensity. In this paper, we propose an integrate-and-fire type of neuron [9], which can convert the outputs of a tin oxide gas sensor into logarithmic spike timings. A  $4 \times 4$  logarithmic spike-timing encoding circuit is designed and simulated with the experimentally obtained data from an integrated tin oxide gas sensor array. The sensor array consists of  $4 \times 4$  gas sensors with micro-hotplate (MHP) structures using surface micromachining process suitable for large dimension integrated arrays [10], [11], [12].

The remainder of the paper is organized as follows. Section II describes the principle and the characterization of the gas sensor array. Section III reports the gas recognition algorithm and the design of the encoding circuit. Section IV illustrates the simulation results while section V concludes the paper.

## II. SENSOR ARRAY CHARACTERIZATION

The monolithic 4x4 tin oxide gas sensor array was designed and fabricated using our in-house 5  $\mu\text{m}$  1-metal, 1-poly CMOS process. The top view of the fabricated sensor element with the micro heater and the electrodes is shown in Figure 1.

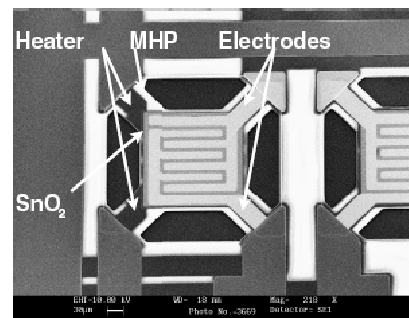


Fig. 1. The SEM picture of the sensor element.

The MHP is at the center of the sensor element and has a dimension of  $190 \times 190 \mu\text{m}^2$ . A  $2.8 \mu\text{m}$  air gap between the hotplate membrane and the  $\text{SiO}_2$  underneath the membrane is formed by etching a sacrificial polysilicon layer. The  $\text{SnO}_2$  sensing film is deposited onto the MHP using a sputtering method. The sensor signal is measured from the resistance variation across the two Pt electrodes. Different post-treatment combinations were performed on the sensors within the array, including metal catalysts (Pt, Pd and Au) in 3 columns and

ion implantations (B, P and H) in 3 rows, which results in a response variation across the 16 sensors. The fabricated gas sensor array was characterized using 3 different analyte gases: Hydrogen, Ethanol and Carbon monoxide. All the tests were done at an operating temperature of 300 °C. The sensitivity is used as the extracted feature, which is defined as  $\frac{R_s}{R_0}$ , where  $R_0$  and  $R_s$  represent the baseline resistance and the resistance when the sensor is exposed to analyte gases, respectively.  $R_0$  is measured when the sensor is exposed to dry air. For relatively high concentrations, the sensitivity of the sensors to different gases is described in Eq. (1) and (2).

$$\frac{(R_s)_{ij}}{(R_0)_{ij}} = \alpha_{ij} C_j^{r_{ij}}, \quad j = 1; \quad (1)$$

$$\frac{(R_s)_{ij}}{(R_0)_{ij}} = \alpha_{ij} e^{r_{ij} \cdot C_j}, \quad j = 2, 3. \quad (2)$$

Where  $i$  (equals to 1 - 16) represents the  $i^{\text{th}}$  sensor in the sensor array and  $j$  (equals to 1, 2 or 3) represents the tested gases namely: Hydrogen, Ethanol and Carbon monoxide, respectively.  $C$  is the gas concentration. Besides a power law [13] response to Hydrogen, the sensor array shows an exponential law relationship to Ethanol and Carbon monoxide. The two parameters  $\alpha$  and  $r$  are coefficients which can be extracted by fitting the experimental curves of the sensor's outputs. A new parameter  $a$  is defined as  $a_{ij} = \frac{r_{ij}}{\min(r_{ij})}$ , which will be used in the logarithmic spike-timing circuits, where  $\min(r_{ij})$  is the minimum over  $i$ , hence for a fixed  $j$  (given gas),  $\min(r_{ij})$  equals to the smallest  $r_{ij}$  among the 16 sensors. By measuring the sensitivity at different gas concentrations, the coefficient  $r_{ij}$  and  $\alpha_{ij}$  can be calculated from the fitting of the sensitivity-to-concentration curves using Eq. (1) and (2). The baseline resistance  $R_0$  for different sensors and  $a_{ij}$  for different type of gases are listed in Table I.

TABLE I  
GAS SENSOR ARRAY CHARACTERIZATION RESULT. THE TOP QUADRANT OF THE TABLE SHOWS THE BASELINE RESISTANCE FOR EACH SENSOR WITHIN THE ARRAY. THE REMAINING THREE QUADRANTS REPRESENT THE  $a_{ij}$  FOR EACH TESTED GASES.

| $R_0$ (K $\Omega$ ) | Col1  | Col2   | Col3  | Col4  |
|---------------------|-------|--------|-------|-------|
| Row1                | 22.3  | 240    | 26.95 | 17.08 |
| Row2                | 24.94 | 117.88 | 16.81 | 13.37 |
| Row3                | 22.61 | 233.9  | 16.59 | 18.14 |
| Row4                | 23.47 | 155.02 | 29.37 | 19.85 |
| $a_{i1}$ (Hydrogen) | Col1  | Col2   | Col3  | Col4  |
| Row1                | 1.001 | 2.506  | 2.338 | 1.658 |
| Row2                | 1.000 | 1.641  | 2.220 | 1.600 |
| Row3                | 1.193 | 2.506  | 2.475 | 1.847 |
| Row4                | 1.225 | 1.961  | 2.149 | 1.886 |
| $a_{i2}$ (Ethanol)  | Col1  | Col2   | Col3  | Col4  |
| Row1                | 1.558 | 6.674  | 1.139 | 1.000 |
| Row2                | 1.302 | 6.233  | 1.000 | 1.093 |
| Row3                | 2.535 | 6.674  | 1.116 | 1.209 |
| Row4                | 2.651 | 6.488  | 1.116 | 1.279 |
| $a_{i3}$ (CO)       | Col1  | Col2   | Col3  | Col4  |
| Row1                | 1.000 | 2.778  | 2.111 | 1.667 |
| Row2                | 1.444 | 2.055  | 1.389 | 1.555 |
| Row3                | 1.278 | 2.778  | 1.389 | 1.778 |
| Row4                | 1.722 | 2.389  | 2.222 | 1.889 |

### III. LOG-SPIKE-TIMING NEURON AND GAS RECOGNITION ALGORITHM

The circuit shown in Figure 2.a is used to transform the resistance  $R_s$  of the sensor to voltage outputs featuring a logarithmic relationship with respect to the resistance. Using  $V_r$  as a reference voltage,  $R_s$  is converted into  $V_s$  using the logarithmic readout circuit of Figure 2.a, where a Base-Collector shorted bipolar transistor is used to generate the logarithmic voltage output from  $R_s$ .  $I_0$  is a current generated by the baseline resistance  $R_0$ , using the same method (with a different reference voltage) in the calibration stage. By setting proper current mirror ratios,  $V_s < V_0$  can be ensured, which validates the spiking neuron circuit. Figure 2.b shows the spiking neuron circuit. When the clock signal  $clk$  is high, the membrane voltage  $V_m$  is set to  $V_s$  by transistor  $M_1$ . When the clock transits to low, the membrane voltage begins to integrate until it reaches  $V_0$ , with a slope set by  $I_E$ . When  $V_m = V_0$ , the comparator triggers and the voltage  $V_m$  increases sharply since  $M_2$  is turned on. At the same time a spike is generated at the output. The membrane voltage is then reset by transistor  $M_3$ . The width of the spike is determined by the current in  $M_{11}$ , which is set by the bias voltage  $V_p$  and the value of capacitor  $C_1$ .

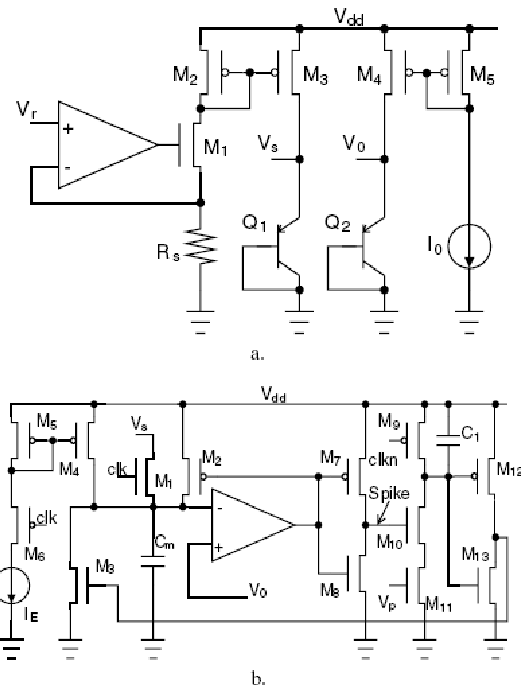


Fig. 2. (a) The resistance to log-output circuit. (b) The integrate and fire (spiking) neuron.

From Figure 2, the equation for the logarithmic spike timing delay is given as:



$$I_E \cdot \Delta T_{ij} = B + A \ln \left[ \frac{(R_s)_{ij}}{(R_0)_{ij}} \right] \quad (3)$$

where  $\Delta T_{ij}$  is the timing delay for a neuron to generate a spike after the integration starts, or the time-to-the-first-spike (TFS).  $A$  and  $B$  are constants determined by the circuit parameters and are the same for all the neurons.

By setting  $I_E$  according to the value of  $a_{ij}$ , Eq. (3) can be rewritten as:

$$a_{ij} \cdot \Delta T_{ij} = B + A \ln \left[ \frac{(R_s)_{ij}}{(R_0)_{ij}} \right] \quad (4)$$

where  $a_{ij}$  is the parameter with values listed in Table I. The use of  $a_{ij}$  coefficients instead of  $r_{ij}$  in Eq. (4) is selected because of the wide dynamic range of  $r_{ij}$ , i.e.  $r_{i1} \rightarrow (0.0043 - 0.0287)$ ,  $r_{i2} \rightarrow (0.972 - 2.436)$  and  $r_{i3} \rightarrow (0.0018 - 0.005)$ . So with different  $j$ , a 10-bit current source should be used to cover the 3 decades variation. Similarly, with different  $i$ , at least 8-bit should be used for the sake of computation accuracy. Thus a current source with 18-bit is required, which is hard to implement. However, using  $a_{ij}$ , with a range of (1 - 6.674) shown in Table I, a 10-bit current source is sufficient. Combining Eq. (1) and (2) with Eq. (4) we can write:

$$\Delta T_{ij} = B \cdot \frac{\min(r_{ij})}{r_{ij}} + A \cdot \frac{\min(r_{ij})}{r_{ij}} \cdot \ln \alpha_{ij} + A \cdot \min(r_{ij}) \ln C_j, \quad j = 1; \quad (5)$$

$$\Delta T_{ij} = B \cdot \frac{\min(r_{ij})}{r_{ij}} + A \cdot \frac{\min(r_{ij})}{r_{ij}} \cdot \ln \alpha_{ij} + A \cdot \min(r_{ij}) \cdot C_j, \quad j = 2, 3. \quad (6)$$

It should be noted that  $j = 1, 2$  or  $3$ , correspond to Hydrogen, Ethanol and Carbon monoxide, respectively. Thus for each gas, we can compute the relative position (interval) of two neighboring spikes in the 16-spike sequence as:

$$\Delta T_{ij} - \Delta T_{qj} = B \cdot \frac{\min(r_{ij})}{r_{ij}} + A \cdot \frac{\min(r_{ij})}{r_{ij}} \cdot \ln \alpha_{ij} - (B \cdot \frac{\min(r_{qj})}{r_{qj}} + A \cdot \frac{\min(r_{qj})}{r_{qj}} \cdot \ln \alpha_{qj}) \quad (7)$$

Where  $q$  and  $j$  represent two individual neurons and  $\min(r_{ij}) = \min(r_{qj})$ . Eq. (7) indicates that the relative position of the spike is unique for each gas and independent of the gas concentration. This very interesting feature can be used to perform efficient gas recognition.

#### IV. RESULTS AND DISCUSSION

The logarithmic spike-timing encoding circuit was designed using ALCATEL 0.35  $\mu\text{m}$  CMOS process and simulated using CADENCE Spectre. The current  $I_0$  and  $I_E$  were simulated using ideal sources, where  $a_{ij} = 1$  corresponds to  $I_E = 1 \text{ nA}$ . Figure 3.a and b illustrate the simulated outputs of the circuit shown in Figure 2.a and b, respectively. Figure 3.a shows that a resistance input is converted to voltage output in a logarithmic

relationship. Figure 3.b shows simulation results of the clock signal, the neuron membrane voltage  $V_m$  and the spike output of the logarithmic spike timing neuron, illustrated in Figure 2.b. Initially, when the clock is high, the membrane voltage is set to  $V_s$ . When the clock signal is switched low (at about 2 ms), the membrane voltage begins to integrate. The slope of the integration curve is determined by  $I_E$  in Figure 2.b. When  $V_m$  reaches  $V_0$ , a spike is generated at the output (the *spike* node in Figure 2.b). The spike lasts for about 150 ns. The integration and spike process is repeated with a period of 5 ms.

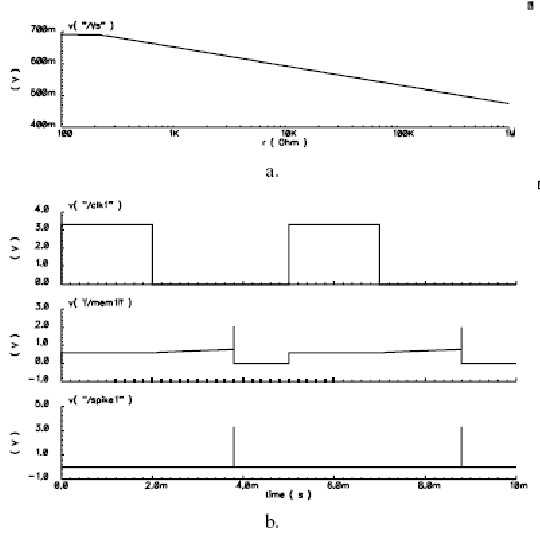


Fig. 3. (a) Response of the resistance to log-output circuit, (b) Spiking neuron circuit simulation result. Waveforms from top to bottom are the control signal, the neuron membrane voltage and the spike output, respectively.

Figure 4 - 6 illustrate the encoding circuit responses to different gases with different concentrations. It should be noted that the circuit was tested with real gas sensor data. Each neuron in the  $4 \times 4$  encoding circuit uses  $R_s$  and  $R_0$  corresponding to a given sensor in the integrated sensor array. Different values of  $I_E$  are set according to  $a_{ij}$  listed in Table I for different gases to validate the algorithm described in section III. As shown in Figure 4, when the target gas is Hydrogen, the 10<sup>th</sup> neuron generates the first spike. The 16 spikes are labelled and a unique sequence is obtained. The sequence is insensitive to changes in gas concentration. The same experiment was repeated for Ethanol and Carbon monoxide. Figure 5 and 6 show different spiking sequences from Hydrogen. In each case, when the gas concentration increases, the time delay to the first spike in the sequence decreases. The spike sequence (the relative position) and spike pattern (the time interval of neighboring spikes) are again insensitive to changes in gas concentration. Each gas generates a unique spike sequence which can be used to discriminate between different gases. The concentration information is encoded in TFS information.

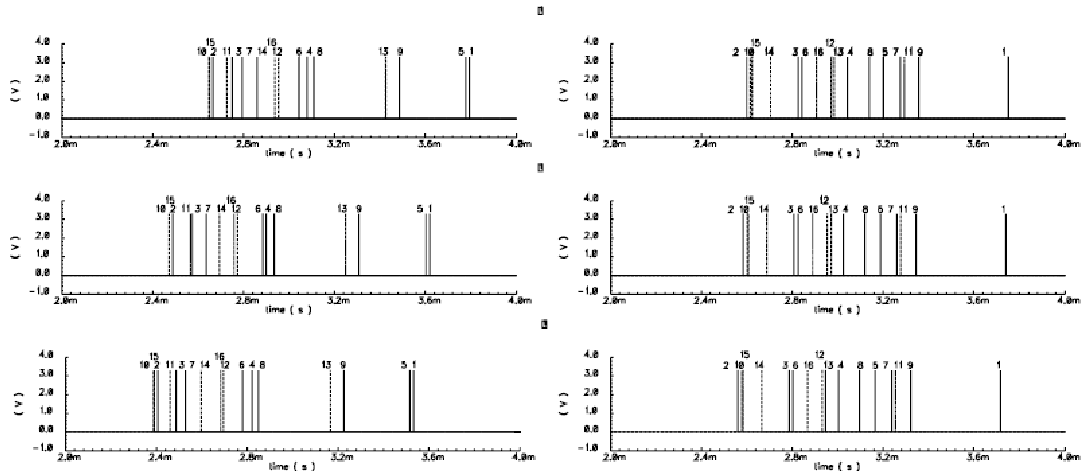


Fig. 4. Circuit's response to Hydrogen at 25 PPM, 50 PPM and 75 PPM, from top to bottom. The TFS is 0.648 ms, 0.471 ms and 0.389 ms, respectively.

## V. CONCLUSION

A  $4 \times 4$  logarithmic spike-timing encoding circuit is designed and simulated in this paper. Tested with real data from an integrated tin oxide gas sensor array, this encoding circuit can generate unique spike sequence for different analyte gases. The unique spike sequence is independent of the gas concentration, thus can be used to discriminate between different gases. Using a relatively simple structure, this encoding scheme illustrates powerful computation capabilities.

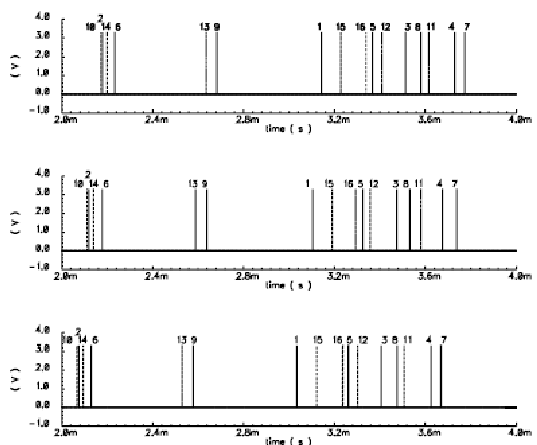


Fig. 5. Circuit's response to Ethanol at 50 PPM, 100 PPM and 150 PPM, from top to bottom. The TFS is 0.173 ms, 0.111 ms and 0.067 ms, respectively.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was sponsored by (HKUST 6162/04E) from the Research Grant Council of Hong Kong. The authors would like to acknowledge Prof. Gui-Zhen Yan and Prof. Philip Chan for their considerable help on the gas sensor array integration.

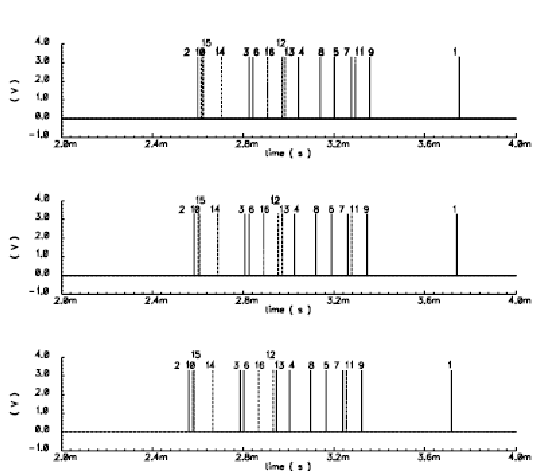


Fig. 6. Circuit's response to Carbon monoxide at 50 PPM, 100 PPM and 150 PPM, from top to bottom. The TFS is 0.599 ms, 0.584 ms and 0.56 ms, respectively.

## REFERENCES

- [1] J. Hopfield, "Pattern Recognition Computation Using Action Potential Timing for Stimulus Representation", *Nature*, 376, 1995, pp. 33-36.
- [2] L. O. Trussell, "Synaptic Mechanisms for Coding Timing in Auditory Neurons", *Annual Review of Physiology*, 61, 1999, pp. 477-496.
- [3] M. J. Berry, D. K. Warland and M. Meister, "The Structure and Precision of Retinal Spike Trains", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 1997, pp. 5411-5416.
- [4] S. Shimizu, T. Akasaki, T. Ichikawa and H. Sato, "Physiological and Anatomical Organization of Multiwhisker Response Interactions in the Barrel Cortex of Rats", *Journal of Neuroscience*, 20 (16), 2000, pp. 6241-6248.
- [5] M. Stopfer and G. Laurent, "Short-term Memory in Olfactory Network Dynamics", *Nature (London)*, 402 (6762), 1999, pp. 664-668.
- [6] V. Rullen and S. J. Thorpe, "Rate Coding Versus Temporal Order Coding: What the Retinal Ganglion Cells Tell the Visual Cortex", *Neural Computation*, 13, 2001, pp. 1255-1283.
- [7] D. Z. Jin, "Spiking Neural Network for Recognizing Spatiotemporal Sequences of Spikes", *Physical Review E*, 69, 2004, pp. 021905.1-13.
- [8] T. Margrie and A. Schaefer, "Theta Oscillation Coupled Spike Latencies Yield Computational Vigour in a Mammalian Sensory System", *Journal of Physiology*, 546, 2003, pp. 363-374.
- [9] W. Gerstner and W. M. Kistler, *Spiking neuron models: single neurons, populations, plasticity*, Cambridge University Press, Cambridge 2002.
- [10] M. Y. Afridi, J. S. Suehle, M. E. Zaghloul, D. W. Brnig, A. R. Hefner, R. E. Cavicchi et al., "A Monolithic CMOS Microhotplate-Based Gas Sensor System", *IEEE Sensors Journal*, 2 (6), 2002, pp. 644-655.
- [11] C. Cane, I. Gracia, A. Gotz, L. Fonseca, E. Lora-Tamayo, M. C. Horrillo, I. Sayago, J. I. Robla, J. Rodrigo and J. Gutierrez, "Detection of Gases with Arrays of Micromachined Tin Oxide Gas Sensors", *Sensors and Actuators B*, 65, 2000, pp. 244-246.
- [12] U. Frey, M. Graf, S. Taschini, K.-U. Kirstein, C. Haglmeier, A. Hierlemann, and H. Baltes, "A Digital CMOS Micro-Hotplate Array for Analysis of Environmentally Relevant Gases", *ESSCIRC 2004*, Sep 2004, pp. 299-302.
- [13] D. Martinez, O. Rochel and E. Hugues, "A Biomimetic Robot for Tracking Specific Odors in Turbulent Plumes", *Autonomous Robot*, Special Issue on Mobile Robot Olfaction, 20 (3), 2006, pp. 185-195.

### C.3 DELTA, 2008

**Résumé.** Nous proposons une méthode d'analyse d'information bio-inspirée permettant la reconnaissance d'odeur. Un réseau de neurones est entraîné avec une méthode d'apprentissage supervisée afin de classer la sortie analogique provenant d'un bloc de 16 capteurs de gaz artificiels à base d'oxyde d'étain réalisé en laboratoire. Ce schéma a été testé avec succès sur une tâche de discrimination portant sur 4 gaz différents (hydrogène, éthanol, monoxyde de carbone et méthane). Les performances obtenues sont comparables avec celles obtenues avec une méthode de discrimination classique. De plus, la simplicité de cette méthode fait d'elle un processus réalisable par un système électronique dédié.

# A Spiking Neural Network for Gas Discrimination using a Tin Oxide Sensor Array

Maxime Ambard<sup>1</sup>, Bin Guo<sup>2</sup>, Dominique Martinez<sup>1</sup>, Amine Bermak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CORTEX Group, LORIA-INRIA, Nancy, France. Email: ambard@loria.fr

<sup>2</sup>Electronic and Computer Engineering Department, Hong Kong University of Science and Technology  
Clear Water Bay, Kowloon, Hong Kong. Email: guobin@ust.hk

**Abstract**—We propose a bio-inspired signal processing method for odor discrimination. A spiking neural network is trained with a supervised learning rule so as to classify the analog outputs from a monolithic  $4 \times 4$  tin oxide gas sensor array implemented in our in-house  $5 \mu\text{m}$  process. This scheme has been successfully tested on a discrimination task between 4 gases (hydrogen, ethanol, carbon monoxide, methane). Performance compares favorably to the one obtained with a common statistical classifier. Moreover, the simplicity of our method makes it well suited for building dedicated hardware for processing data from gas sensor arrays.

**Keywords:** Tin Oxide, Gas Sensor Array, Spike Timing Computation, Supervised Learning

## I. INTRODUCTION

THE electronic nose (EN) systems based on integrated gas sensor arrays have attracted more and more interest during the past two decades [1], [2].  $\text{SnO}_2$ -based gas sensing films are commonly used for such applications because of a number of advantages including cost effective, high sensitivity to various gases and relative compatibility with standard CMOS fabrication processes [3]. The multi-dimensional output of such gas sensor array demands specific algorithms. The high performance of biological systems to discriminate odors from multi-dimensional inputs led to an exciting new area of bio-inspired algorithms.

The olfactory system anatomy of vertebrates (resp. insects) can be separated in three major parts (for more details see [4] [5]). The olfactory epithelium (resp. the insect antennae) consists of different families of Olfactory Receptor Neurons (ORNs), which transduce the molecular activity into electrical signals. This information converges to a recurrent neural network, the Olfactory Bulb (OB) (resp. the Antennal Lobe (AL)). Principal cells of this network relay information to higher neural structures such as the piriform cortex (resp. the mushroom body).

It is well known that the different families of ORNs have broadly overlapping tuning profiles related to the molecular quality [6]. However, the neural activity in the piriform cortex (resp. the mushroom body) is more spatially differentiated with respect to the molecular species than the ORNs [7] (resp. [8]). Thus, the olfactory information seems to be transformed from a pattern of relative activity rates in ORNs to a pattern

of spatial neural activation in the piriform cortex (resp. the mushroom body).

The OB and the AL, which are networks of highly interconnected excitatory and local inhibitory neurons, play a key role in the odor information transfer. One of their major characteristics is to present global oscillatory activities. In the OB it has been shown that the rate of inhibitory event reception is correlated to the phase of the global oscillation [9]. This phasic inhibition, depending on its temporal distribution, has been described to act as a "reset mechanism" increasing the neural code reliability [10].

In this paper we propose a bio-inspired algorithm based on artificial neural network with periodic reset mechanism and spike timing pattern recognition to transform and decode the information from gas sensors into spatial neural activation for odor discrimination. Section II demonstrates a  $4 \times 4$  gas sensor array with Micro-hotplate (MHP) structures using surface micro-machining process suitable for large dimension arrays. Section III explains in details the bio-inspired algorithm. Section IV presents the discrimination results and provides comparison with Support Vector Machine (SVM). Section V concludes this paper.

## II. SENSOR ARRAY INTEGRATION AND GAS ANALYSIS

Tin oxide gas sensors are widely used for gas discrimination applications. The sensing mechanism of tin oxide gas sensors is based upon a chemical reaction at the surface of the sensing film.

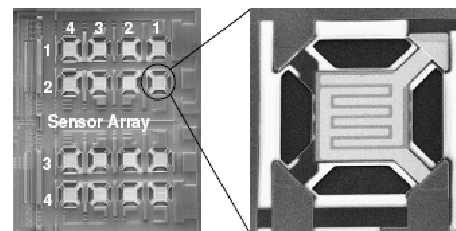


Fig. 1. (left) Microphotograph of the fabricated monolithic integrated  $4 \times 4$  tin oxide gas sensor array. (right) One sensor element.

After exposure to the target gas, the resistance of the sensor is affected. The change in resistance is due to irreversible reactions between the analyte and the oxygen-derived compound such as  $\text{O}^-$ ,  $\text{O}_2^-$ , and  $\text{O}^{2-}$  on the tin oxide surface [11]. The reaction is slow at room temperature, thus the tin oxide

This work was sponsored by (HKUST 6162/04E) from the Research Grant Council of Hong Kong, by INRIA (Institut National de Recherche en Informatique et Automatique) and by the French consulate, Procore Grant Ref: F-HK19/05T-II.

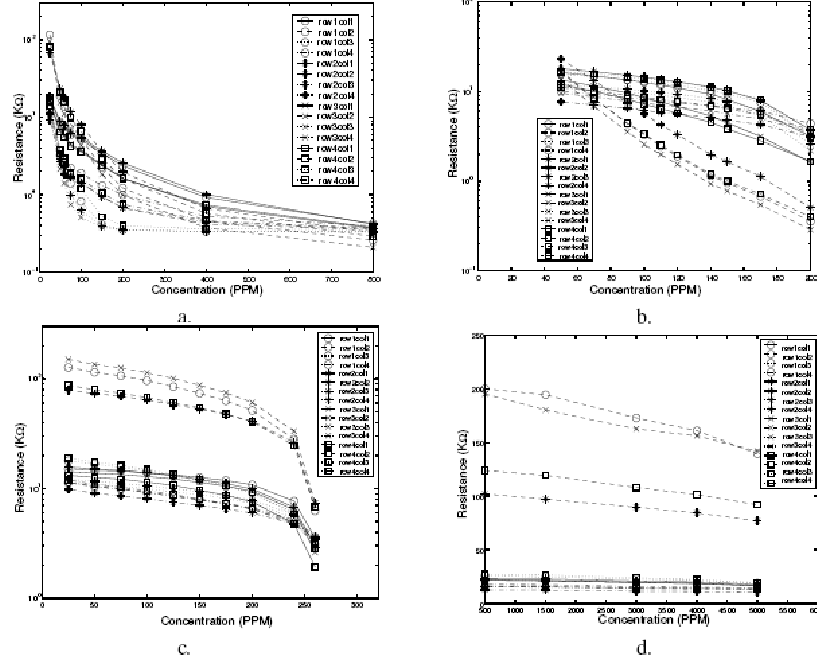


Fig. 2. The sensor array's response to (a) Hydrogen (b) Ethanol (c) Carbon monoxide and (d) Methane.

gas sensor operates at high temperature, typically 300 °C. Tin oxide gas sensors are preheated to facilitate the sensor's reaction before being exposed to an analyte gas, by the MHP. The baseline resistance of a tin oxide gas sensor is around one to several MΩ, and the resistance can be 10-1000 times lower than the baseline when reacting with target gases.

The monolithic tin oxide gas sensor array in this work was designed and fabricated using our in-house 5 μm 1-metal, 1-poly CMOS process. The micrograph of the fabricated monolithic gas sensor array is shown in Figure 1. The sensor array consists of 16 micro-hotplate elements located in 4 rows and 4 columns.

The fabricated gas sensor array was tested under 4 different analyte gases which are Hydrogen, Ethanol, Carbon monoxide and Methane, respectively. All the test were performed at an operating temperature of 300 °C. The responses to the 4 gases at different concentrations are shown in Figure 2 a - d, respectively, where the output is the sensor's resistance.

### III. A SPIKING NEURAL NETWORK FOR ODOR DISCRIMINATION

Our spiking neural network (SNN) requires two layers of neurons. First, the output of the gas sensors is transformed into a spike timing pattern by a layer of input neurons. Second, a layer of output neurons is trained with a supervised learning rule to categorize the spike timing patterns. Learning modifies the neural afferent synaptic weights of each output neuron to ensure that its potential will reach a threshold value for a set of incoming spike timing patterns and will not for another set. Each output neuron is expected to fire only in the presence

of a given gas. The discrimination of four different gases, as in our application, will then require four output neurons (see Figure 3).

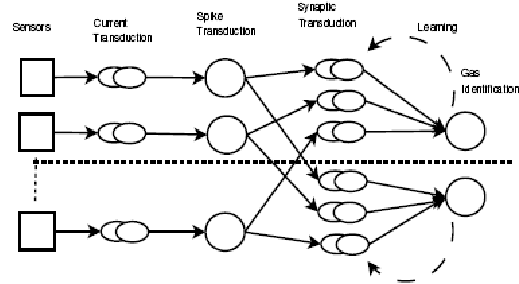


Fig. 3. Representation of the gas identification process. Each sensor's resistance is transduced into an electrical current which generates a neuron's spike. The spike pattern is transformed into synaptic currents which excites a second layer of neurons. Each of those neurons uses a learning rule to adapt its synaptic weights to respond to only one odor.

#### A. Spike timing transduction by the input neurons

The initial stage of the processing consists in the transduction from the gas sensors resistance into a neural spike timing. As a stimulation of the ORNs by an odor induces an excitatory synaptic current on OB or AL cells, a decrease of sensors resistances  $R_{sensor}$  will generate an excitatory current  $I_{syn} = V_{dc}/R_{sensor}$  (where  $V_{dc}$  is a constant reference voltage) into the input neurons of our network.

We consider here the Leaky Integrate and Fire (LIF) model

for the input neurons. Thus,

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{1}{R_m} (V_{rest} - V(t)) + I_{syn}$$

where  $C_m$ ,  $R_m$  are the capacitance and resistance of the membrane and  $V$ ,  $V_{rest}$  are the membrane potential and the resting potential of the neuron, respectively.

By considering a constant sensor resistance, the time  $T_s$  at which the neural potential reaches a threshold value  $\theta$  is given by :

$$Ts = -\tau \ln\left(1 - \frac{\theta}{I_{syn} R_m}\right)$$

where  $\tau = R_m C_m$  is the membrane time constant.

As changes in the sensor resistances with respect to odor concentration is a parametric function  $R(C) = (R_{sensor1}(C), \dots, R_{sensor16}(C))$  where  $\partial R_{sensor1}/\partial C_{ppm} \leq 0$  (see figure 2), changes in the spike timing is also a parametric function  $T(C) = (Ts_1(C), \dots, Ts_n(C))$  where  $\partial Ts_i/\partial C_{ppm} \leq 0$  (see Figure 4).

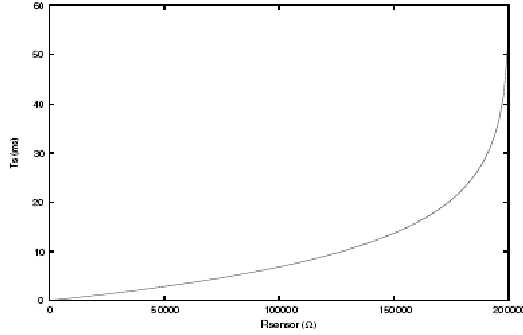


Fig. 4. Spike timing  $T_s$  as a function of  $R_{sensor}$ . For  $C_{ppm} = 0$ ,  $R_{sensor}$  is at its maximum  $R_0 \approx 200k\Omega$ . When  $C_{ppm} \rightarrow +\infty$  then  $R_{sensor}$  reaches a saturation value  $R_{sat} \ll R_0$ . Simulations have been performed with  $V_{dc} = 10V$ ,  $R_m = 101M\Omega$ ,  $C_m = 99pF$ ,  $\theta = 0.02V$ .

#### B. Odor discrimination by the output neurons

Let us consider the following variable (for the  $i^{th}$  input neuron) :

$$\Delta T_i = \begin{cases} t - Ts_i & \text{if } t - Ts_i \geq 0 \\ 0 & \text{if } t - Ts_i < 0. \end{cases}$$

One point  $P_{(O,C)}(R_{sensor1}, \dots, R_{sensor16})$  corresponding to an odor  $O$  at a specific concentration  $C$  is transformed into a parametric function  $f_{(O,C)}(t) = (\Delta T_1, \dots, \Delta T_{16})$ . We call  $\xi_O$  the set containing all the  $f_{(O,C)}$  corresponding to every concentration  $C$  of one odor  $O$ .

At the synaptic level, this information is transduced into post synaptic potentials (PSP) by a double exponential function :

$$k : \Delta T_i \rightarrow \exp\left(\frac{-\Delta T_i}{\tau_1}\right) \left(1 - \exp\left(\frac{-\Delta T_i}{\tau_2}\right)\right)$$

$$PSP_j : \Delta T_i \rightarrow w_{ij} \cdot k(\Delta T_i)$$

where  $\tau_1$  and  $\tau_2$  are parameters defining the shape of the PSP and  $w_{ij}$  is the synaptic weight between the  $i^{th}$  neuron of the first layer and the  $j^{th}$  neuron of the second layer.

Let us consider the  $16^th$  dimensional space  $\Omega$  where each dimension  $i$  represents the synaptic activity of the first layer's neuron  $i$ . We call  $K(t) = (k(\Delta T_1), \dots, k(\Delta T_{16}))$  the parametric function which represents the transformation due to  $k$  on each  $\Delta T_i$ .  $F_j(t) = (PSP_j(\Delta T_1), \dots, PSP_j(\Delta T_{16}))$  is the parametric function which represents the transformation due to  $PSP_j$  on each  $\Delta T_i$ . For a reception of one  $f_{(O,C)}(t)$ , each neuron  $j$  of layer 2 generates the same  $K(t)$  but different  $F_j(t)$ . By considering the diagonal matrix  $W_j$  where each non-null term of the column  $i$  is the value  $w_{ij}$  we can write that  $\forall t, K(t) \cdot W_j = F_j(t)$ .  $W_j$  is thus a matrix of homothety in  $\Omega$  transforming  $K(t)$  into  $F_j(t)$ .

Each output neuron of the second layer sums all its incoming PSPs received over time and fires whenever the sum exceeds a given threshold value  $V_{th}$  (see Figure 5). In other words, the output neuron will fire if at least one point of the parametric function  $F_j(t)$  belongs to the half-space defined by  $\Theta \subset \Omega \mid \Sigma PSP_j(\Delta T_i) > V_{th}$ . Because  $F_j(t)$  shape depends on  $W_j$  whereas the threshold hyperplane stays unchanged, each output neuron  $j$  has to find  $W_j$  ensuring that it will reach  $\Theta$  for one  $\xi_O$  and not for the others to discriminate an odor.

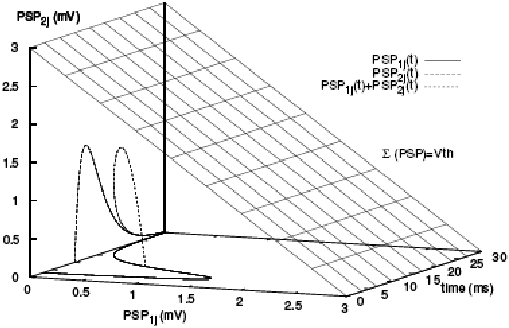


Fig. 5. Reception of 2 PSPs from different synapses as a function of time. The plan represents the threshold ( $V_{th} = 3mV$ ).  $\tau_1 = 3ms$ ,  $\tau_2 = 10ms$ ,  $Ts_1 = 3ms$ ,  $Ts_2 = 10ms$ ,  $w_1 = w_2 = 10$ .

To find the weight matrix  $W_j$  of the  $j^{th}$  output neuron, a supervised learning rule based on the work in [12] is used. The training set consists of spike patterns associated with their neural responses that should be attained. For a given training pattern, the neuron should respond or not. If the neuron responds whereas it should not or vice versa, an error is detected. The learning rule then modifies  $W_j$  in order to minimize the error.

The following step is to find for which time called  $T_{error}$   $F_j(t)$  is the deepest in  $\Theta$  (resp. the closest to  $\Theta$ ). Then the vector  $\alpha \cdot K(T_{error})$ , where  $\alpha$  is an adjusting parameter, is decomposed in a diagonal matrix and subtracted (resp. added) to  $W_j$  (see Figure 6). This process is repeated until no error is detected.

#### IV. EXPERIMENTAL RESULTS

Data set collected from our in-house sensors using our experimented platform was used to generate a learning set (L). Linear interpolations from those records generate a new set of data used for testing the generalization performance - type 1 generalization error (G1)-. By interchanging artificially

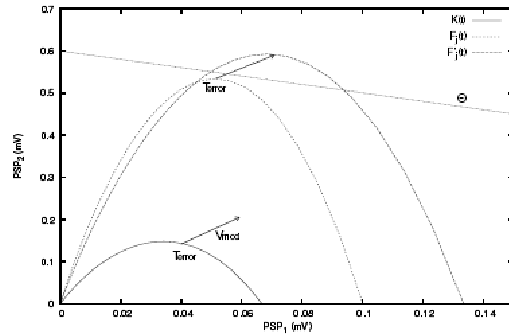


Fig. 6. Example of learning process. The curve  $F_j(t)$  is the projection of  $K(t)$  by the homothetic matrix  $W_j$ . It has no points in  $\Theta$  space whereas it should. The closest point to  $\Theta$  occurs in  $F_j(t)$  for  $t = T_{error}$ . The vector of modification  $V_{mod}$  is defined by  $\alpha K(T_{error})$ . This vector is added to  $W_j$  to generate a new projection  $F_j'(t)$  which presents some points inside  $\Theta$ .

the sensor responses from each odor and computing again a linear interpolation, a new set of data is generated. The error estimated from this new data set is called type 2 generalization error (G2).

As shown in Figure 7, the learning error rate decreases and reaches 0 at 370 training iterations. No modification in the weights are made afterwards. As a consequence, the generalization errors G1 and G2 do not change after iteration 370. Note that there is a strong correlation between the time evolution of the learning error rate and the generalization error rate G1. The generalization error rate G2 rapidly decreases at the beginning of the learning process and remains at a stable value afterwards.

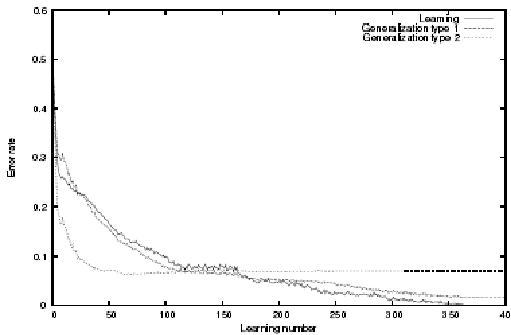


Fig. 7. Three error rates, for learning, generalization of type 1 and generalization of type 2 are presented as a function of the learning number. Error rate defines the ratio  $N_w/N_p$  where  $N_w$  is the sum of all the faulty neural responses and  $N_p$  is the total of neural responses.

Table 1 reports the performance obtained with our spiking neural network as compared to the one obtained with a Support vector Machine (SVM). SVM(P1) stands for an SVM with a degree 1 polynomial kernel, SVM(P2) is for a degree 2 polynomial kernel and SVM(RBF) is for a radial basis kernel ( $std = 0.1$ ). The SVM is trained directly on the normalized  $R_{sensors}$  data. Table 1 shows that, for this discrimination task, our spiking neural network outperforms the SVM.

TABLE I  
LEARNING AND GENERALIZATION PERFORMANCE FOR OUR SNN AND  
FOR SVM.

|    | Our SNN | SVM(P1) | SVM(P2) | SVM(RBF) |
|----|---------|---------|---------|----------|
| L  | 0       | 0       | 0       | 0        |
| G1 | 0.016   | 0       | 0       | 0.097    |
| G2 | 0.07    | 0.251   | 0.243   | 0.017    |

## V. CONCLUSION

In this paper, a bio-mimetic algorithm based on spike timing computation for odor discrimination is demonstrated. It was shown that our bio-inspired algorithm outperforms a support vector machine when used in our in-house tin oxide gas identification application. Discriminating mixtures of gases probably needs additional neurons which will respond to a specific proportion of the different gases in the mixture. High gas concentrations result in low differentiation in the spike timing patterns where all the spikes are generated very early. A slow lateral inhibition, generated when synchronous spikes are detected in layer 1, can lead to a decrease in the stimulations of the layer 1 neurons during the following cycle, increasing the relative spike time differences.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge Prof. Gui-Zhen Yan and Professor Philip Chan for their considerable help on the gas sensor array integration.

## REFERENCES

- [1] S. Capone, A. Forleo, L. Francioso, R. Rella, P. Siciliano, and J. S. et al., "Solid state gas sensors: State of the art and future activities," *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*, vol. 5, pp. 1335–1348, 2003.
- [2] P. Neaves and J. Hatfield, "A new generation of integrated electronic noses," *Sensors and Actuators B*, vol. 26-27, pp. 223–231, 1995.
- [3] W. Goepel and K. Schierbaum, "SnO<sub>2</sub> sensors: Current status and future prospects," *Sensors and Actuators B*, vol. 26/27, pp. 1–12, 1995.
- [4] P. M. Lledo, G. Gheusi, and J. D. Vincent, "Information processing in the mammalian olfactory system," *Physiological Reviews*, vol. 85 (1), pp. 281–317, 2005.
- [5] G. Laurent, "A systems perspective on early olfactory coding," *Science*, vol. 286, pp. 723–728, 1999.
- [6] P. Duchamp-Viret, M. Chaput, and A. Duchamp, "Odor response properties of rat olfactory receptor neurons," *Science*, vol. 284, pp. 2171–2174, june 1999.
- [7] K. R. Illig and L. B. Haberly, "Odor-evoked activity is spatially distributed in piriform cortex," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 457, pp. 361–373, 2003.
- [8] J. Perez-Orive, O. Mazon, G. C. Turner, S. Cassenauer, R. I. Wilson, and G. Laurent, "Oscillations and sparsening of odor representations in the mushroom body," *Science*, vol. 297, pp. 359–365, july 2002.
- [9] S. Lagier, A. Carleton, and P. M. Lledo, "Interplay between local gabergic interneurons and relay neurons generate  $\gamma$  oscillations in the rat olfactory bulb," *Journal of Neuroscience*, vol. 24, pp. 4382–4392, may 2004.
- [10] M. Ambard and D. Martinez, "Inhibitory control of spike timing precision," *NeuroComputing*, In press.
- [11] K. J. Albert, N. S. Lewis, C. L. Schauer, G. A. Sotzing, S. E. Stitzel, and D. R. Walt, "Cross-reactive chemical sensor arrays," *Chem. Rev.*, pp. 2595–2626, 2000.
- [12] R. Gütig and H. Sompolinsky, "The tempotron: a neuron that learns spike timing-based decisions," *Nature neuroscience*, vol. 9, pp. 420–428, march 2006.

## C.4 COSYNE, 2006

**Résumé.** Lorsque l'on étudie le codage neuronal du premier relais du système olfactif, il y a un paradoxe omniprésent et inconfortable. D'un côté des résultats expérimentaux tendent à montrer que la précision de la latence de potentiels d'action est importante pour l'encodage de l'information; cette idée a pour pré-requis l'activation précise et reproductible des neurones relais lors de plusieurs présentations du même stimulus. D'un autre côté, les caractéristiques membranaires de ces neurones les rendent sensibles au bruit ce qui produit une activité non-reproductible spécialement pour les activations peu fluctuantes comme celles provenant des glomérules. Certains travaux ont souligné l'importance de l'inhibition GABAergique issue des cellules granulaires pour la reconnaissance fine des odeurs. L'effet principal d'une telle inhibition est la génération d'une activité oscillante dans tout le réseau. Au niveau des neurones relais, qui sont appelés cellules mitrales, ces oscillations peuvent apparaître comme une succession de potentiels d'action espacés par des réceptions d'événements synaptiques inhibiteurs. Générant une synchronisation de l'activité des neurones, l'inhibition reçue peut être également responsable de la précision des cellules mitrales puisqu'elle permet d'atténuer l'influence des conditions initiales. Cependant, la libération du neurotransmetteur GABA libéré par les cellules granulaires a une composante aléatoire, leur activité en retour vers les cellules mitrales constituant donc un processus stochastique. Comment cette variabilité affecte la précision du codage neuronal des cellules principales? Nous étudions par l'intermédiaire de simulations informatiques le degré de sensibilité au bruit et l'impact d'une vague d'événements inhibiteurs sur des modèles de cellules mitrales. En ajoutant une seconde variable représentant un courant d'adaptation, nous transformons un modèle de neurone appelé QIF pour Quadratic Integrate-and-Fire, connu pour bien approximer les neurones biologiques de type I, en un modèle de type II plus en adéquation avec des données biologiques (résonances sous-liminales). Nous présentons une expression analytique approximant l'écart temporel de l'émission de potentiel d'action en fonction de la variabilité de l'inhibition reçue. Cette étude montre que l'inhibition synaptique est d'autant plus tolérée que le nombre d'événements synaptiques inhibiteurs est grand, ce qui semble cohérent avec les données expérimentales obtenues à partir des premières étapes du système olfactif (le lobe antennaire chez les insectes, le bulbe olfactif chez les mammifères).



## 44. Effects of variable inhibition on spike timing precision in the olfactory bulb

Maxime Ambard, Dominique Martinez

LORIA (France)

The olfactory bulb (OB) is a network mainly composed of excitatory neurons, the mitral cells (MCs), interconnected via local inhibitory neurons, the granule cells (GCs). Experimental evidence tends to show that spike timing in MCs plays a significant role in encoding olfactory information (Friedrich et al., 2004). A pre-requisite is that MCs fire spikes in a precise and reproducible way over repeated presentations of the same stimulus. However, GABAergic inhibition released by the GCs and received by the MCs is asynchronous and variable across repeated trials (Schoppa et al., 1998; Urban and Sakmann, 2002). In this work, we study the effects of such variable inhibition on MC spike timing precision using both computer simulations and mathematical analysis.

Simulations are first performed on a type I quadratic integrate-and-fire (QIF) model of MC. To be more in adequation with biological data (subthreshold oscillations in MCs), this MC model was then extended to a type II excitability by using an additional variable representing a recovery current. Under constant but noisy stimulation, we found that sensitivity to noise and initial conditions drives these neurons towards an unreproducible behavior. It is well known that a strong inhibitory input resets the phase of a neuron and tends to eliminate the effect of its initial conditions (Börgers and Kopell, 2003). However, when the number and the timing of the inhibitory synaptic events are variable across repeated trials, the effect of this variability on the spike timing precision is not known. To quantify this relation, we have derived an analytical expression for the spike output jitter as a function of the variability of the received inhibition. Theoretical and experimental predictions are in agreement.

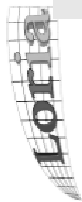
This study predicts that variable inhibition is especially tolerated as the number of inhibitory cells is large, which is consistent with experimental data from early olfactory systems (antennal lobe for insects, olfactory bulb for vertebrates). In insects, where there are fewer inhibitory neurons than principal cells, the inhibitory synaptic events from different inhibitory neurons must be released synchronously in order to preserve the spike timing precision in principal cells. In the mammalian olfactory system, where the number of inhibitory neurons is higher than the one of the principal cells, the inhibitory synaptic events can be released asynchronously without deteriorating the spike reliability.

(Friedrich et al., 2004) : R.-W. Friedrich, C.-J. Habermann, G.-Laurent, Multiplexing using synchrony in the zebrafish olfactory bulb, *Nature Neuroscience* 7 (2004) 862–871.

(Urban and Sakmann, 2002) : N. Urban and B. Sakmann, Reciprocal intraglomerular excitation and intra- and interglomerular lateral inhibition between mouse olfactory bulb mitral cells, *Journal of Physiology* (2002) 355–367.

(Schoppa et al., 1998) : N. Schoppa, J.M. Kinzie, Y. Sahara, T.P. Segerson, and G.L. Westbrook, Dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb is driven by NMDA receptors, *The Journal of Neuroscience*, 18 (1998) 6790–6802

(Börgers and Kopell, 2003) : C. Börgers, N. Kopell, Synchronisation in network of excitatory and inhibitory neurons with sparse, random connectivity, *Neural Computation* 15 (2003) 509–538.



# Effects of variable inhibition on spike timing precision in the olfactory bulb

Maxime Ambard, Dominique Martinez - LORIA, Campus Scientifique, Nancy, France

## GENERAL AIMS

- Understanding the computational properties of oscillatory synchronization in early olfactory systems (insect AL, vertebrate OB).
- Understanding the mechanisms behind spike timing precision for neural odor representation.

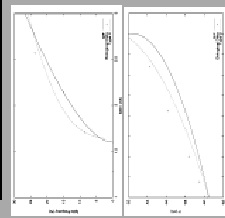
## SPECIFIC AIM

- Inhibition from granule cells is asynchronous and variable across trials (Schoppa et al., J. Neurosci., 1998). What is the effect of this variability on spike timing precision in Mitral cells models?

## METHOD : computational modeling

- I&F neuron model of Mitral cells.
- Random initialization of Mitral cell membrane potential.
- Constant current stimulation.
- Stochastic injection of inhibitory synaptic events.
- Spike temporal dispersion on several trials.

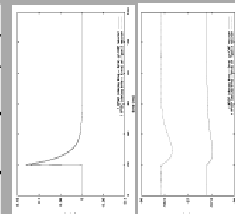
## DESCRIPTION OF THE MODEL



**Mitral cell : Type 1**  
 $C \dot{V} = -g(V - V_{rest}) - g(V - V_{th}) + I_{ext} - I_{sp}$   
 $V_{rest} = 60.5 \text{ mV}$  (resting state)  
 $I_{th} = 1.6 \text{ nA}$  (threshold)  
 QIF model  $\rightarrow$  Type 1 and Integrator

**Mitral cell : Type 2**  
 $C \dot{V} = -g(V - V_{rest}) - g(V - V_{th}) + I_{ext} - I_{sp} - u$   
 $u = \alpha(V - V_{th}) - u$   
 Type 2 model  $\rightarrow$  resonator (Adabashvili, 2003)  
 Transitions on Neural Networks 2003  
 Subthreshold oscillations

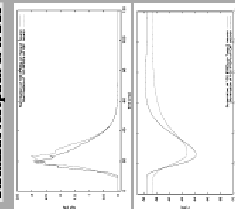
## Unitary inhibitory event (IPSC)



**Inhibitory Post-Synaptic Current (IPSC) from granule cell to Mitral cell.**  
 $I_{sp}(t) = g_{sp} \exp(-g_{sp} |V - E_{sp}|)$   
 $E_{sp} = 0.04$   
 $\tau = 6 \text{ ms}$   
 $E_{max} = -70 \text{ mV}$

**Inhibitory Post-Synaptic Potential**  
 results from the integration of an IPSC by the cell membrane properties

## Stochastic reception of IPSCs



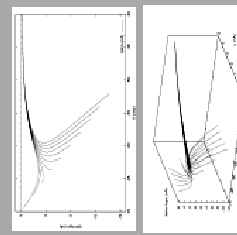
Mitral cells receive lateral and recurrent inhibition from granule cells. The topological dispersion of synaptic contacts along the dendritic tree and the multiplicity of Mitral/Granule pairs result in asynchronous and variable IPSCs reception across trials.

The temporal dispersion of received IPSCs is modeled by a Gaussian distribution.

Number of received IPSCs =  $\langle k \rangle + \sigma_k$  (mean + sd)  
 Timing of received IPSCs =  $\langle t \rangle + \sigma_t$  (mean + sd)

## MATHEMATICAL ANALYSIS AND EXPERIMENTAL RESULTS

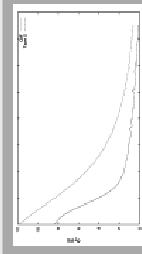
### Phase space analysis of Type 1 and Type 2 neurons



Both QIF (Type 1) and Type 2 neuron models present the same specific behavior when they receive a huge barrage of synchronized IPSCs.

Trajectories in the phase space are all attracted towards a given trajectory so that the neuron will reach approximately the same state at firing time regardless of its initial condition.

### Synchronized inhibitory events increase spike timing precision



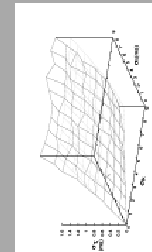
The spike timing precision becomes sharper with an increasing number of IPSCs. This result is valid both for a type 1 and a type 2 neuron.

### Effects of variable inhibition on the spike timing precision

The reception of inhibitory synaptic events controls the spike timing precision and, thus, could play a significant role for the coding of odor information. What happens when this reception is variable across trials?

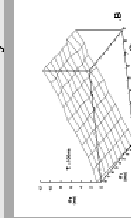
We show that the spike time jitter ( $\sigma_t$ ) is given by :

$$\sigma_t^2 \approx \frac{\sigma_k^2}{\langle k \rangle^2} + \frac{\sigma_k^2}{\langle k \rangle^2} \frac{\sigma_t^2}{\langle k \rangle^2}$$



This figure compares theoretical and experimental spike time jitter  $\sigma_t$ .

### Reception of slow inhibition is more sensitive to IPSC number's variability



By changing the decay time constant of the inhibitory synapse, we see that slow inhibition ( $\tau = 10 \text{ ms}$ ) is more robust to a variability on the number of received IPSCs. When  $\tau$  increases (and  $\alpha \rightarrow 0$ ),  $\sigma_t$  increases as the product  $\tau \sigma_k$ .

### With plastic inhibition, spike timing precision reaches a stable state



Our present study is valid for a huge barrage of IPSCs. What happens to the spike timing precision when a few IPSCs are received and the inhibition is plastic?

## CONCLUSION

1. A huge barrage of IPSCs reception improves neural code reliability for type 1 and type 2 Mitral cell models.
2. A small variability in the number of slow IPSCs reception can drive Mitral cell spike timing into an unreliable way.
3. Slow and fast inhibition have two different effects : Fast inhibition to increase neural code relevance, slow inhibition to discredit neurons which are not involved in odor coding.



# Bibliographie

- [Adrian, 1942] Adrian, E. D. (1942). Olfactory reaction in the brain of the hedgehog. *Journal of Physiology*, 100 :459–473.
- [Alder, 1969] Alder, J. (1969). Chemoreceptors in bacteria. *Science*, 166(3913) :1588–1597.
- [Ambard et al., 2008] Ambard, M., Guo, B., Martinez, D., et Bermak, A. (2008). A spiking neural network for gaz discrimination using a tin oxyde sensor array. *Conférence DELTA*.
- [Ambard et Martinez, 2006] Ambard, M. et Martinez, D. (2006). Inhibitory control of spike timing precision. *NeuroComputing*, 70 :200–2005.
- [Anderson et al., 2000] Anderson, J. S., Carandini, M., et Ferster, D. (2000). Orientation tuning of input conductance, excitation, and inhibition in cat primary visual cortex. *Journal of Physiology*, 84 :909–925.
- [Aroniadou-Anderjaska et al., 1999] Aroniadou-Anderjaska, V., Ennis, M., et Shipley, M. T. (1999). Dendrodendritic recurrent excitation in mitral cells of the rat olfactory bulb. *Journal of Physiology*, 82 :489–494.
- [Aroniadou-anderjaska et al., 2000] Aroniadou-anderjaska, V., ming Zhu, F., Priest, C. A., Ennis, M., et Shipley, M. T. (2000). Tonic and synaptically evoked presynaptic inhibition of sensory input to the rat olfactory bulb via gabab heteroreceptors. *Journal of Neurophysiology*, 84 :1194–1203.
- [Artusi et al., 2002] Artusi, R., Verderio, P., et Marubini, E. (2002). Bravais-pearson and spearman correlation coefficients : meaning, test of hypothesis and confidence interval. *The International Journal of Biological Markers*, 17(2) :148–151.
- [Bailey et al., 1999] Bailey, M. S., Puche, A. C., et Shipley, M. T. (1999). Development of the olfactory bulb : evidence for glia-neuron interactions in glomerular formation. *The Journal of Comparative Neurology*, 415 :423–448.
- [Balkovsky et Shraiman, 2002] Balkovsky, E. et Shraiman, B. L. (2002). Olfactory search at high reynolds number. *PNAS*, 99(20) :12589–12593.
- [Balu et al., 2004] Balu, R., Larimer, P., et Strowbridge, B. W. (2004). Phasic stimuli evoke precisely timed spikes in intermittently discharging mitral cells. *Journal of Neurophysiology*, 92 :743–753.
- [Balu et al., 2007] Balu, R., Pressler, R. T., et Strowbridge, B. W. (2007). Multiple modes of synaptic excitation of olfactory bulb granule cells. *The Journal of Neuroscience*, 27(21) :5621–5632.
- [Bathelier et al., 2006] Bathelier, B., Lagier, S., Faure, P., et Lledo, P.-M. (2006). Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb. *Journal of Neurophysiology*, 95 :2678–2691.
- [Bazhenov et al., 2001a] Bazhenov, M., Stopfer, M., Rabinovitch, M., Abarbanel, H. D. I., Sejnowsky, T. J., et Laurent, G. (2001a). Model of cellular and network mechanisms for odor-evoked temporal patterning in the locust antennal lobe. *Neuron*, 30 :569–581.
- [Bazhenov et al., 2001b] Bazhenov, M., Stopfer, M., Rabinovitch, M., Huerta, R., Abardanel, H. D. I., Sejnovski, T. J., et Laurent, G. (2001b). Model of transient oscillatory synchronization in the locust antennal lobe. *Neuron*, 30 :553–567.
- [Bédard et al., 2004] Bédard, C., Kröger, H., et Destexhe, A. (2004). Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space. *Biophysical Journal*, 86 :1829–1842.

- [Belluscio et al., 2002] Belluscio, L., Lodovichi, C., Feinstein, P., Monbaerts, P., et Katz, L. C. (2002). Odorant receptors instruct functional circuitry in the mouse olfactory bulb. *Nature*, 419 :296–300.
- [Börger et Kopell, 2003] Börger, C. et Kopell, N. (2003). Synchronization in networks of excitatory and inhibitory neurons with sparse, random connectivity. *Neural Computation*, 15 :509–538.
- [Brette et Gerstner, 2005] Brette, R. et Gerstner, W. (2005). Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neural activity. *Journal of Neurophysiology*, 94 :3637–3642.
- [Brody et Hopfield, 2003] Brody, C. D. et Hopfield, J. J. (2003). Simple network for spike-timing-based computation, with application to olfactory processing. *Neuron*, 37 :843–852.
- [Brunel, 2000] Brunel, N. (2000). Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *Journal of Computational neuroscience*, 8 :183–208.
- [Buck et Axel, 1991] Buck, L. et Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors : a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65 :175–187.
- [Buck, 1996] Buck, L. B. (1996). Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annual Review of neuroscience*, 19 :517–544.
- [Buonviso et al., 2006] Buonviso, N., Amat, C., et Litaudon, P. (2006). Respiratory modulation of olfactory neurons in the rodent brain. *Chemical Senses*, 31 :145–154.
- [Buonviso et al., 2003] Buonviso, N., Amat, C., Litaudon, P., Roux, S., Royet, J.-P., Farget, V., et Sicard, G. (2003). Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle. *European Journal of Neuroscience*, 17 :1811–1819.
- [Buonviso et al., 1991] Buonviso, N., Revial, M. F., et Jourdan, F. (1991). The projections of mitral cells from small local regions of the olfactory bulb : An anterograde tracing study using pha-l (phaseolus vulgaris leucoagglutinin). *European Journal of Neuroscience*, 3(6) :493–500.
- [Cang et Isaacson, 2003] Cang, J. et Isaacson, J. S. (2003). In vivo whole-cell recordings of odor-evoked synaptic transmission in the rat olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience*, 23(10) :4018–4116.
- [Caporale et Dan, 2008] Caporale, N. et Dan, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity : A hebbian learning rule. *Annual Review of Neuroscience*, 31 :25–46.
- [Carlson et al., 2000] Carlson, G. C., Shipley, M. T., et Keller, A. (2000). Long-lasting depolarizations in mitral cells of the rat olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience*, 20(5) :2011–2021.
- [Carlsson et al., 2007] Carlsson, M. A., Chong, K. Y., Daniels, W., Hansson, B. S., et Pearce, T. C. (2007). Component information is preserved in glomerular responses to binary odor mixtures in the moth *spotodoptera littoralis*. *Chemical Senses*, 32(5) :433–443.
- [Chaput, 2000] Chaput, M. A. (2000). Eog responses in anesthetized freely breathing rats. *Chemical Senses*, 25 :695–701.
- [Chen et Shepherd, 2005] Chen, W. R. et Shepherd, G. (2005). The olfactory glomerulus : A cortical module with specific functions. *Journal of neuroCytology*, 34 :353–360.
- [Chen et Shepherd, 1997] Chen, W. R. et Shepherd, G. M. (1997). Membrane and synaptic properties of mitral cells in slices of rat olfactory bulb. *Brain Research*, 745 :189–196.
- [Cook et McReynolds, 1998] Cook, P. B. et McReynolds, J. S. (1998). Lateral inhibition in the inner retina is important for spatial tuning of ganglion cells. *Nature Neuroscience*, 1(8) :714–719.
- [Crasto et al., 2001] Crasto, C., Singer, M. S., et Shepherd, G. M. (2001). The olfactory receptor family album. *Genome Biology*, 2(10).
- [Crespo et al., 1997] Crespo, C., Alonso, J. R., Brinon, J. G., Weruaga, E., Porteros, A., Arévalo, R., et Aijon, J. (1997). Calcium-binding proteins in the periglomerular region of typical and atypical olfactory glomeruli. *Brain research*, 745 :293–302.
- [Cunningham et al., 2003] Cunningham, M. O., Davies, C. H., Buhl, E. H., Kopell, N., et Whittington, M. A. (2003). Gamma oscillations induced by kainate receptor activation in the entorhinal cortex in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 23(30) :9761–9769.

- 
- [David, 2007] David, F. (2007). *Rôle des synapses dendrodendritiques entre cellules mitrales et cellules granulaires dans la dynamique fonctionnelle du bulbe olfactif; une étude modélisatrice*. PhD thesis, Université Lumière Lyon 2, Laboratoire Neurosciences Sensorielles Comportement Cognition.
- [Debardieux et al., 2003] Debardieux, F., Audinat, E., et Sharpak, S. (2003). Action potential propagation in dendrites of mitral cells in vivo. *The journal of Neuroscience*, 23(13) :5553–5560.
- [Desmaisons et al., 1999] Desmaisons, D., Vincent, J. D., et Lledo, P.-M. (1999). Control of action potential timing by intrinsic subthreshold oscillations in olfactory bulb output neurons. *The journal of Neuroscience*, 19(24) :10727–10737.
- [Duchamp-Viret et al., 1999] Duchamp-Viret, P., Chaput, M., et Duchamp, A. (1999). Odor response properties of rat olfactory receptor neurons. *Science*, 284 :2171–2174.
- [Egger et al., 2003] Egger, V., Svoboda, K., et Mainen, Z. F. (2003). Mechanisms of lateral inhibition in the olfactory bulb : Efficiency and modulation of spike-evoked calcium influx into granule cells. *The Journal of Neuroscience*, 23(20) :7555–7558.
- [Egger et al., 2005] Egger, V., Svoboda, K., et Mainen, Z. F. (2005). Dendrodendritic synaptic signals in olfactory bulb granule cells : Local spine boost and global low-threshold spike. *The Journal of Neuroscience*, 25(14) :3521–3530.
- [Eisthen, 1992] Eisthen, H. L. (1992). Phylogeny of the vomeronasal system and of receptor cell types in the olfactory and vomeronasal epithelia of vertebrates. *Microscopy Research and Technique*, 23 :1–21.
- [Fields et Stevens-Graham, 2002] Fields, R. D. et Stevens-Graham, B. (2002). New insights into neuron-glia communication. *Science*, 298 :556 – 562.
- [Fisher, 1993] Fisher, N. I. (1993). *Statistical analysis of circular data*. Cambridge University Press.
- [Friedrich et al., 2004] Friedrich, R. W., Habermann, C. J., et Laurent, G. (2004). Multiplexing using synchrony in the zebrafish olfactory bulb. *Nature Neuroscience*, 7(8) :862–871.
- [Friedrich et Laurent, 2001] Friedrich, R. W. et Laurent, G. (2001). Dynamic optimization of odor representations by slow temporal patterning of mitral cell activity. *Science*, 291 :889–894.
- [Fries et al., 2007] Fries, P., Nikolić, D., et Singer, W. (2007). The gamma cycle. *Trends in Neurosciences*, 30(7) :309–316.
- [Galan et al., 2005] Galan, R. F., Ermentrout, G. B., et Urban, N. N. (2005). Efficient estimation of phase-resetting curves in real neurons and its significance for neural-network modeling. *Physical Review Letter*, 94(15) :1–7.
- [Galan et al., 2006] Galan, R. F., Fourcaud-Trocmé, N., Ermentrout, G. B., et Urban, N. N. (2006). Correlation-induced synchronization of oscillations in olfactory bulb neurons. *The Journal of Neuroscience*, 26(14) :3646–3655.
- [Galan et al., 2004] Galan, R. F., Sachse, S., Galizia, C. G., et Herz, A. V. M. (2004). Odor-driven attractor dynamics in the antennal lobe allow for simple and rapid olfactory pattern classification. *Neural Computation*, 16 :99–1012.
- [Galizia et al., 1999] Galizia, C. G., Sachse, S., Rappert, A., et Menzel, R. (1999). The glomerular code for odor representation is species specific in the honeybee *Apis mellifera*. *Nature Neuroscience*, 2(5) :473–478.
- [Gellman et Aghajanian, 1993] Gellman, R. L. et Aghajanian, G. K. (1993). Pyramidal cells in piriform cortex receive a convergence of inputs from monoamine activated GABAergic interneurons. *Brain Research*, 600(1) :63–73.
- [Gerstner et Kistler, 2002] Gerstner, W. et Kistler, W. M. (2002). *Spiking Neuron Models*. Cambridge University Press.
- [Getchell, 1986] Getchell, T. V. (1986). Functional properties of vertebrate olfactory receptor neurons. *Physiological reviews*, 66(3) :772–818.
- [Godfrey et al., 2004] Godfrey, P. A., Malnic, B., et Buck, L. B. (2004). The mouse olfactory receptor gene family. *PNAS*, 101(7) :2156–2151.

- [Gold et al., 2006] Gold, C., Henze, D. A., Koch, C., et Buzsaki, G. (2006). On the origine of the extracellular action potentieal waveform : A modeling study. *J NeuroPhysiol*, 93 :3113–3128.
- [Gomez et Celii, 2008] Gomez, G. et Celii, A. (2008). The peripheral olfactory system of the domestic chicken : physiology and development. *Brain Research Bulletin*, 76(3) :208–216.
- [Granger et Newbold, 1974] Granger, C. W. et Newbold, P. (1974). Spurious regression in econometrics. *Journal of Econometrics*, pages 111–120.
- [Gray et Singer, 1989] Gray, C. M. et Singer, W. (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86 :1698–1702.
- [Grosmaître et al., 2007] Grosmaître, X., Santarelli, L. C., Tan, J., Luo, M., et Ma, M. (2007). Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nature Neuroscience*, 10(3) :348–354.
- [Gross-Issendorf et Lancet, 1988] Gross-Issendorf, R. et Lancet, D. (1988). Concentration-dependent changes of perceived odor quality. *Chemical Senses*, 13(2) :191–204.
- [Grossman et al., 2008] Grossman, K. J., Mallik, A. K., Ross, J., Kay, L. M., et Issa, N. P. (2008). Glomerular activation patterns and the perception of odor mixtures. *European Journal of Neuroscience*, 27 :2676–2685.
- [Guo et al., 2007] Guo, B., Bermak, A., Ambard, M., et Martinez, D. (2007). A 4x4 logarithmic spike timing encoding scheme for olfactory sensor applications. *ISCAS conference*.
- [Gütig et Sompolinsky, 2006] Gütig, R. et Sompolinsky, H. (2006). The tempotron : a neuron that learns spike-timing based decisions. *Nature neuroscience*, 9(3) :420–428.
- [Haberly, 2001] Haberly, L. B. (2001). Parallel-distributed procesing in olfactory cortex : New insights from marphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chemical Senses*, 26 :551–576.
- [Hájos et al., 2004] Hájos, N., Pálhalmi, J., Mann, E. O., Németh, B., Paulsen, O., et Freund, T. F. (2004). Spike timing of distinct types of gabaergic interneuron during hippocampal gamma oscillations in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 24(41) :9127–9137.
- [Hamdani et Doving, 2007] Hamdani, E. H. et Doving, K. B. (2007). The fonctional organization of the fish olfactory system. *Progress in Neurobiology*, 82 :80–86.
- [Hayar et al., 2004] Hayar, A., Karnup, S., Shipley, M. T., et Ennis, M. (2004). Olfactory bulb glomeruli : External tufted cells intrinsically burst at theta frequency and are entrained by patterned olfactory input. *the Journal of Neuroscience*, 24(5) :1190–1199.
- [Herzog et Otto, 1999] Herzog, C. et Otto, T. (1999). Regeneration of olfactory receptor neurons following chemical lesion : time course and enhancement with growth factor administration. *Brain Research*, 849 :151–161.
- [Heyward et al., 2001] Heyward, P., Ennis, M., Keller, A., et Shipley, M. T. (2001). Membrane bistability in olfactory mitrales cells. *The Journal of Neuroscience*, 21(14) :5311–5320.
- [Hildebrand et Shepherd, 1997] Hildebrand, J. G. et Shepherd, G. M. (1997). Mechanisms of olfactory discrimination : converging evidence for common principles across phyla. *Annual Review of Neuroscience*, 20 :595–631.
- [Hopfield, 1995] Hopfield, J. J. (1995). Pattern recognition computation using action potenial timing for stimulus representation. *Nature*, 376 :33–36.
- [Isaacson et Strowbridge, 1998] Isaacson, J. S. et Strowbridge, B. W. (1998). Olfactory reciprocal synapses : Dendritic signaling in the cns. *Neuron*, 20 :749–761.
- [Isaacson et Vitten, 2003] Isaacson, J. S. et Vitten, H. (2003). Gabab receptors inhibit dendrodendritic transmission in the rat olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience*, 23(6) :2032–2039.
- [Izhikevitch, 1999] Izhikevitch, E. M. (1999). Weakly pulse-couples oscillators, fm interactions, synchronization, and oscillato associative memoryry. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 10(3) :508–526.
- [Izhikevitch, 2007] Izhikevitch, E. M. (2007). *Dynamical Systems in Neuroscience : The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT press.

- 
- [Jacquin-Joly et Merlin, 2004] Jacquin-Joly, E. et Merlin, C. (2004). Insect olfactory receptors : contributions of molecular biology to chemical ecology. *Journal of Chemical Ecology*, 30(12) :2359–2397.
- [Jan et Westbrook, 2005] Jan, D. D. S. et Westbrook, G. L. (2005). Detecting activity in olfactory bulb glomeruli with astrocyte recordings. *The Journal of Neuroscience*, 25(11) :2917–2924.
- [Jinks et Laing, 1999] Jinks, A. et Laing, D. G. (1999). A limit in the processing of components in odor mixture. *Perception*, 28 :395–404.
- [Johnson et al., 2000] Johnson, D. M. G., Illig, K. R., Behan, M., et Haberly, L. B. (2000). New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that “primary” olfactory cortex functions like “association” cortex in other sensory systems. *the Journal of Neuroscience*, 20(18) :6974–6982.
- [Kay et al., 2003] Kay, L., Lowry, C. A., et Jacobs, H. A. (2003). Receptor contributions to configural and elemental odor mixture. *Behavioral Neuroscience*, 117(5) :1108–1114.
- [Kay et al., 2009] Kay, L. M., Beshel, J., Brea, J., Martin, C., Rojas-Libano, D., et Kopell, N. (2009). Olfactory oscillations : the what, how and what for. *Trends in Neurosciences*.
- [Kay et Stopfer, 2006] Kay, L. M. et Stopfer, M. (2006). Information processing in the olfactory systems of insects and vertebrates. *Seminars in cell & developmental biology*, 17 :433–442.
- [Keller et Vosshals, 2004] Keller, A. et Vosshals, L. B. (2004). Human olfactory psychophysics. *Current Biology*, 14 :875–878.
- [Kemermans et Fahrenfort, 2004] Kemermans, M. et Fahrenfort, I. (2004). Ephaptic interactions within a chemical synapse : hemichannel-mediated ephaptic inhibition in the retina. *Current opinion in Neurobiology*, 1 :531–541.
- [Kiselycznyk et al., 2006] Kiselycznyk, C. L., Zhang, S., et Linster, C. (2006). Role of centrifugal projections to the olfactory bulb in olfactory processing. *Learning and Memory*, 13 :575–579.
- [König et al., 1995] König, P., Engel, A. K., Roelfsema, P. R., et Singer, W. (1995). How precise is neuronal synchronization? *Neural Computation*, 7(3) :469–485.
- [König et al., 1996] König, P., Engel, A. K., et Singer, W. (1996). Integrator or coincidence detector? the role of the cortical neuron revisited. *Trends in Neuroscience*, 19(4) :130–137.
- [Kosaka et al., 1998] Kosaka, K., Toida, K., Aika, Y., et Kosaka, T. (1998). How simple is the organization of the olfactory glomerulus? : the heterogeneity of so-called periglomerular cells. *Neuroscience research*, 30 :101–110.
- [Kovacs et al., 2004] Kovacs, G., Gulyas, B., Savic, I., Perrett, D. I., Cornwell, R. E., Little, A. C., Jones, B. C., Burt, D. M., Gal, V., et Vidnyanszky, Z. (2004). Smelling human sex hormone-like compounds affect face gender judgment of men. *NeuroReport*, 15(9) :1–4.
- [Krivan et al., 2002] Krivan, V., Lansky, P., et Rospars, J. P. (2002). Coding of periodic pulse stimulation in chemoreceptors. *BioSystems*, 67 :121–128.
- [Lagier et al., 2004] Lagier, S., Carleton, A., et Lledo, P. M. (2004). Interplay between local gabaergic interneurons and relay neurons generates  $\gamma$  oscillations in the rat olfactory bulb. *Journal of Neuroscience*, 24 :4382–4392.
- [Lagier et al., 2007] Lagier, S., Panzanelli, P., Russo, R. E., Nissant, A., Bathelier, B., Sassoè-Pognetto, M., Fritschy, J.-M., et Lledo, P.-M. (2007). Gabaergic inhibition at dendrodendritic synapses tunes gamma oscillations in the olfactory bulb. *PNAS*, 104(17) :7259–7264.
- [Laska et al., 2006] Laska, M., Joshi, D., et Shepherd, G. M. (2006). Olfactory sensitivity for aliphatic aldehydes in cd-1 mice. *Behavioral Brain Research*, 167(2) :346–354.
- [Laughlin et al., 1998] Laughlin, S. B., de Ruyter van Steveninck, R. R., et Anderson, J. C. (1998). The metabolic cost of neural information. *Nature Neuroscience*, 1 :36–41.
- [Laurent et al., 2001] Laurent, G., Stopfer, M., Friedrich, R., Rabinivitch, M. I., Volkovskii, A., et Abarbanel, H. D. I. (2001). Odor encoding as an active, dynamical process : experiments, computation, and theory. *Annual Review in Neuroscience*, 24 :263–297.



- [L'Etoile et Bargmann, 2000] L'Etoile, N. D. et Bargmann, C. (2000). Olfaction and odor discrimination are mediated by the *c. elegans* guanylyl cyclase *odr-1*. *Neuron*, 25 :575–586.
- [Linster et Cleland, 2004] Linster, C. et Cleland, T. A. (2004). Configurational and elemental odor mixture perception can arise from local inhibition. *Journal of Computational Neuroscience*, 16 :39–47.
- [Linster et al., 2005] Linster, C., Sachse, S., et Galizia, G. (2005). Computational modeling suggest that response properties rather than spatial position determine connectivity between olfactory glomeruli. *Journal of neurophysiology*, 93 :3410–3417.
- [Lisman et Buzsáki, 2008] Lisman, J. et Buzsáki, G. (2008). A neural coding scheme formed by the combined function of gamma and theta oscillations. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5) :974–980.
- [Liu, 2004] Liu, G. (2004). Local structural balance and functional interaction of excitatory and inhibitory synapses in hippocampal dendrites. *Nature Neuroscience*, 7(4) :373–379.
- [Liu et T. Newsome, 2006] Liu, J. et T. Newsome, W. (2006). Local field potential in cortical area mt : Stimulus tuning and behavioral correlations. *The Journal of Neuroscience*, 26(30) :7779–7790.
- [Lledo et al., 2005] Lledo, P.-M., Gheusi, G., et Vincent, J.-D. (2005). Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiology review*, 85 :281–317.
- [Lowe, 2002] Lowe, G. (2002). Inhibition of backpropagating action potentials in mitral cell secondary dendrites. *Journal of Neurophysiology*, 88 :64–85.
- [Ma et Shepherd, 2000] Ma, M. et Shepherd, G. (2000). Functional mosaic organization of mouse olfactory receptor neurons. *PNAS*, 97(23) :12869–12874.
- [Mainen et Sejnowski, 1995] Mainen, Z. F. et Sejnowski, T. J. (1995). Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science*, 268 :1503–1506.
- [Mann et al., 2005] Mann, E. O., Radcliffe, C. A., et Paulsen, O. (2005). Hippocampal gamma-frequency oscillations : from interneurons to pyramidal cells, and back. *The Journal of Physiology*, 562(1) :55–63.
- [Margrie et Scheffer, 2002] Margrie, T. W. et Scheffer, A. T. (2002). Theta oscillation coupled spike latencies yield computational vigor in a mammalian sensory system. *Journal of Physiology*, 546(2) :363–374.
- [Martin et al., 2004] Martin, C., Gervais, R., Hugues, E., Messaoudi, B., et Ravel, N. (2004). Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb : a correlate of odor recognition ? *The Journal of Neuroscience*, 24(2) :389–397.
- [Martinez, 2005] Martinez, D. (2005). Oscillatory synchronization requires precise and balanced feedback inhibition in a model of the insect antennal lobe. *Neural Computation*, pages 2548–2570.
- [Martinez et Montejo, 2008] Martinez, D. et Montejo, N. (2008). A model of stimulus-specific neural assemblies in the insect antennal lobe. *PLOS*, 4(8) :1–16.
- [Matsutani et Yamamoto, 2008] Matsutani, S. et Yamamoto, N. (2008). Centrifugal innervation of the mammalian olfactory bulb. *Anatomical Science International*, pages 1–10.
- [Maturana et Varela, 1980] Maturana, H. et Varela, F. (1980). *Autopoiesis and Cognition : the Realization of the Living*. Boston Studies in the Philosophy of Science.
- [McBride, 2007] McBride, C. S. (2007). Rapid evolution of smell and taste receptor genes during host specialization in *Drosophila sechellia*. *PNAS*, 104(12) :4996–5001.
- [McGann et al., 2005] McGann, J. P., Pirez, N., Gainey, M. A., Muratore, C., Elias, A. S., et Wachowiak, M. (2005). Odorant representations are modulated by intra- but not interglomerular presynaptic inhibition of olfactory sensory neurons. *Neuron*, 48 :1039–1053.
- [Meister et Bonhoeffer, 2001] Meister, M. et Bonhoeffer, T. (2001). Tuning and topography in an odor map on the rat olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience*, 21(14) :1351–1360.
- [Miller, 2008] Miller, S. (2008). A probabilistic proof of Wallis's formula for pi. *American Mathematical Monthly*, 115(8) :740 – 745.
- [Mitzdorf, 1985] Mitzdorf, U. (1985). Current source-density method and application in cat cerebral cortex : Investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological Reviews*, 65(1) :37–100.

- 
- [Mombaerts, 2004] Mombaerts, P. (2004). Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nature Review Neuroscience*, 5 :263–278.
- [Mori et al., 2006] Mori, K., Takahashi, Y. K., Igarashi, K. M., et Yamaguchi, M. (2006). Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. *Physiological Review*, 86 :409–433.
- [Nagayama et al., 2004] Nagayama, S., Takahashi, Y. K., Yoshihara, Y., et Mori, K. (2004). Mitral and tufted cells differ in the decoding manner of odor maps in the rat olfactory bulb. *Journal of Physiology*, 91 :2532–2540.
- [Neville et Haberly, 2003] Neville, K. R. et Haberly, L. B. (2003). Beta and gamma oscillations in the olfactory system of the urethane-anesthetized rat. *Journal of Neurophysiology*, 90 :3921–3930.
- [Nicholson et Freeman, 1975] Nicholson, C. et Freeman, J. A. (1975). Theory of current source-density analysis and determination of conductivity tensor for anuran cerebellum. *Journal of Physiology*, 38(2) :2356–2368.
- [Niimura et Nei, 2006] Niimura, Y. et Nei, M. (2006). Evolutionary dynamics of olfactory and other chemosensory receptor genes in vertebrates. *Journal of Human Genetic*, 51(6) :505–517.
- [Nikolić, 2007] Nikolić, D. (2007). Non-parametric detection of temporal order across pairwise measurements of time delays. *Journal of Computational Neuroscience*, 22(11) :5–19.
- [Nusser et al., 2001] Nusser, Z., Key, L. M., Laurent, G., Homanics, G. E., et Mody, I. (2001). Disruption of gabaa receptors on gabaergic interneurons leads to increased oscillatory power in the olfactory bulb network. *Journal of Neurophysiology*, 86 :2823–2833.
- [Nusser et al., 1999] Nusser, Z., Sieghart, W., et Mody, I. (1999). Differential regulation of synaptic gabaa receptors by camp-dependent protein kinase in mouse cerebellar and olfactory bulb neurones. *The Journal of Physiology*, 521 :421–435.
- [Panzanelli et al., 2007] Panzanelli, P., Fritschy, J. M., Yanagawa, Y., Obata, K., et Sassoè-Pognetto, M. (2007). Gabaergic phenotypes of periglomerular cells in the rodent olfactory bulb. *The journal of comparative neurology*, 502 :990–1002.
- [Penttonen et al., 2001] Penttonen, M., Kamondi, A., Acsády, L., et Buzsáki, G. (2001). Gamma frequency oscillation in the hippocampus of the rat : intracellular analysis in vivo. *European Journal of Neuroscience*, 10(2) :718–728.
- [Perez-Orive et al., 2004] Perez-Orive, J., Bazhenov, M., et Laurent, G. (2004). Intrinsic and circuit properties favor coincidence detection for decoding oscillatory input. *The Journal of Neuroscience*, 24(26) :6037–6047.
- [Perrinet et Samuelides, 2002] Perrinet, L. et Samuelides, M. (2002). Coherence detection in a spiking neuron via hebbian learning. *Neurocomputing*, 44 :817–822.
- [Pinching et Powell, 1971] Pinching, A. J. et Powell, T. P. S. (1971). The neuropil of the periglomerular region of the olfactory bulb. *Journal of Cell Science*, 9 :379–409.
- [Price et Powell, 1970] Price, J. L. et Powell, T. P. S. (1970). The morphology of the granule cells in the olfactory bulb. *Journal of Cell Science*, 7 :91–123.
- [Prigogine et Stengers, 1984] Prigogine, I. et Stengers, I. (1984). *Order out of chaos*. Flamingo.
- [Puopolo et al., 2005] Puopolo, M., Bean, B. P., et Raviola, E. (2005). Spontaneous activity of isolated dopaminergic periglomerular cells of the main olfactory bulb. *Journal of Neurophysiology*, 94 :3618–3627.
- [Puopolo et Belluzzi, 1998] Puopolo, M. et Belluzzi, O. (1998). Functional heterogeneity of periglomerular cells in the rat olfactory bulb. *European journal of neuroscience*, 10 :1073–1083.
- [Raisman, 2001] Raisman, G. (2001). Olfactory ensheathing cells - another miracle cure for spinal cord injury? *Nature reviews neuroscience*, 2 :369–375.
- [Rall et Shepherd, 1968] Rall, W. et Shepherd, G. M. (1968). Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *Journal of Neurophysiology*, 31(6) :884–914.

- [Rennaker et al., 2007] Rennaker, R. L., Chen, C.-F. F., Ruyle, A. M., Sloan, A. M., et Wilson, D. A. (2007). Spatial and temporal distribution of odorant-evoked activity in the piriform cortex. *The Journal of Neuroscience*, 27(7) :1534–1542.
- [Reyher et al., 1991] Reyher, C. K. H., Lübke, J., Larsen, W. J., Hendrix, G. M., Shipley, M. T., et Baumgarten, H. G. (1991). Olfactory bulb granule cell aggregates : Morphological evidence for interperikaryal electronic coupling via gap junctions. *The journal of Neuroscience*, 11(6) :1485–1495.
- [Rinberg et al., 2006] Rinberg, D., Koulakov, A., et Gelperin, A. (2006). Sparse odor coding in awake behaving mice. *The Journal of Neuroscience*, 26(34) :8857–8865.
- [Röck et al., 2008] Röck, F., Barsan, N., et Weimar, U. (2008). Electronic nose : current status and future trends. *Chemical Review*, 108 :705–725.
- [Rosin et al., 1999] Rosin, J.-F., Datiche, F., et Cattarelli, M. (1999). Modulation of the piriform cortex activity by the basal forebrain : an optical recording study in the rat. *Brain Research*, 820 :105–111.
- [Rudolph et Destexhe, 2003] Rudolph, M. et Destexhe, A. (2003). Characterization of subthreshold voltage fluctuations in neuronal membranes. *Neural computation*, 15 :2577–2617.
- [Rudolph et al., 2004] Rudolph, M., piwkowska, Z., Badoual, M., Bal, T., et Destexhe, A. (2004). A method to estimate synaptic conductances from membrane potential fluctuations. *Journal of Neurophysiology*, 91 :2884–2896.
- [Sankoh et al., 1998] Sankoh, A. J., Huque, M. F., et Dubey, S. D. (1998). Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine*, 16(22) :2529 – 2542.
- [Schaefer et al., 2006] Schaefer, A. T., Angelo, K., Spors, H., et Margrie, T. W. (2006). Neuronal oscillations enhance stimulus discrimination by ensuring action potential precision. *PLOS*, 4(6) :1–15.
- [Scherberger et al., 2005] Scherberger, H., Jarvis, M. R., et Andersen, R. A. (2005). Cortical local field potential encodes movement intentions in the posterior parietal cortex. *Neuron*, 46 :347–354.
- [Schoppa, 2006] Schoppa, N. E. (2006). Synchronization of olfactory bulb mitral cells by precisely timed inhibitory inputs. *Neuron*, 49 :1–13.
- [Schoppa et Westbrook, 2001] Schoppa, N. E. et Westbrook, G. L. (2001). Glomerulus-specific synchronization of mitral cells in the olfactory bulb. *Neuron*, 31 :639–651.
- [Schoppa et Westbrook, 2002] Schoppa, N. E. et Westbrook, G. L. (2002). Ampa autoreceptors drive correlated spiking in olfactory bulb glomeruli. *Nature Neuroscience*, 5(11) :1194–1202.
- [Schrodinger, 1944] Schrodinger, E. (1944). *What is Life*. Cambridge University Press.
- [Scott et al., 1986] Scott, J. W., McDonald, J. K., et Pemberton, J. L. (1986). Short axon cells of the rat olfactory bulb display nadph-diaphorase activity, neuropeptide y-like immunoreactivity, and somatostatin-like immunoreactivity. *The Journal of Comparative Neurology*, 260(3) :378–379.
- [Scott et al., 1997] Scott, J. W., Schannon, D. E., Charpenter, J., Davis, L. M., et Kaplan, C. (1997). Spatially organized respns zones in rat olfactory bulb. *Journal of Physiology*, 77 :1960–1962.
- [Shepherd, 2007] Shepherd, G. M. (2007). Perspectives on olfactory processing, conscious perception, and orbitofrontal cortex. *Annal of New-York Academy of Science*, 1121 :87–101.
- [Singer et Gray, 1995] Singer, W. et Gray, C. (1995). Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual Review in Neurosciences*, 18 :555–586.
- [Sobel et Tank, 1993] Sobel, E. C. et Tank, D. W. (1993). Timing of odor stimulation does not alter patterning of olfactory bulb unit activity in freely breathing rats. *Journal of Neurophysiology*, 69 :1331–1337.
- [Spors et Grinwald, 2002] Spors, H. et Grinwald, A. (2002). Spatio-temporal dynamics of odor representations in the mammalian olfactory bulb. *Neuron*, 34(2) :301–315.
- [Spors et al., 2006] Spors, H., Watchowiak, M., Cohen, L. B., et Friedrich, R. W. (2006). Temporal dynamics and latency patterns of receptors neuron input to the olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience*, 26(4) :1247–1259.

- 
- [Staley et al., 1992] Staley, K. J., Otis, T. S., et Mody, I. (1992). Membrane properties of dentate gyrus granule cells : comparison of sharp microelectrode and whole-cell recordings. *Journal of Neurophysiology*, 67(5) :1346–1358.
- [Stopfer et al., 1997] Stopfer, M., Bhagavan, S., Smith, B. H., et Laurent, G. (1997). Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies. *Nature*, 390 :70–74.
- [Suga et al., 1997] Suga, N., Zhang, Y., et Yan, J. (1997). Sharpening of frequency tuning by inhibition in the thalamic auditory nucleus of the mustached bat. *Nature Neuroscience*, 77(4) :2098–2114.
- [Touboul et Brette, 2008] Touboul, J. et Brette, R. (2008). Dynamics and bifurcations of the adaptative exponential integrate-and-fire model. *Biological Cybernetics*, 99 :319–334.
- [Uchida et al., 2000] Uchida, N., Takashi, Y. K., Tanifuji, M., et Mori, K. (2000). Odor map in the mammalian olfactory bulb : domain organization and odorant structural features. *Nature Neuroscience*, 3(10) :1035–1043.
- [Ulland et al., 2006] Ulland, S., Ian, E., Borg-Karlson, A. K., et Mustaparta, H. (2006). Discrimination between enantiomers of linalool by olfactory receptor neurons in the cabbage moth *mamestra brassicae* (l.). *Chemical Senses*, 31 :325–334.
- [Urban et Sakmann, 2002] Urban, N. N. et Sakmann, B. (2002). Reciprocal intraglomerular excitation and intra- and interglomerular lateral inhibition between mouse olfactory bulb mitral cells. *Journal of Physiology*, 542 :355–367.
- [Valverde, 1999] Valverde, F. (1999). Building an olfactory glomerulus. *The journal of comparative neurology*, 415(4) :419–422.
- [Wang et Buszaki, 1996] Wang, X.-J. et Buszaki, G. (1996). Gamma oscillations by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *Journal of Neuroscience*, 16 :6402–6413.
- [Waschowiak et Cohen, 1999] Waschowiak, M. et Cohen, L. B. (1999). Presynaptic inhibition of primary olfactory afferents mediated by different mechanisms in lobster and turtle. *The Journal of Neuroscience*, 19(20) :8807–8817.
- [Wellis et Scott, 1990] Wellis, D. P. et Scott, J. (1990). Intracellular responses of identified rat olfactory bulb interneurons to electrical and odor stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 64(3) :932–947.
- [Wilson et Laurent, 2005] Wilson, R. I. et Laurent, G. (2005). Role of gabaergic inhibition in shaping odor-evoked spatiotemporal patterns in the drosophila antennal lobe. *The Journal of Neuroscience*, 25(40) :9049–9079.
- [Wiltout et al., 2003] Wiltout, C., Dogra, S., et Linster, C. (2003). Configurational and non-configurational interactions in binary olfactory mixtures. *Behavioral Neuroscience*, 117(2) :236–245.
- [Xu et al., 2003] Xu, F., Liu, N., Rothman, D. L., Hyder, F., et Shepherd, G. M. (2003). Odor maps of aldehydes and esters revealed by functional mri in the glomerular layer of the mouse olfactory bulb. *PNAS*, 100(19) :11029–11034.
- [Yokoi et al., 1995] Yokoi, M., Mori, K., et Nakanishi, S. (1995). Refinement of odor molecule tuning by dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92 :3371–3375.
- [Zhou et al., 2001] Zhou, Z., Horowitz, L. F., Montmayeur, J.-P., Snapper, S., et Buck, L. B. (2001). Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature*, 414 :173–179.
- [Zibrowski et Vanderwolf, 1997] Zibrowski, E. M. et Vanderwolf, C. H. (1997). Oscillatory fast wave activity in the rat pyriform cortex : relations to olfaction and behavior. *Brain Research*, 766(1) :39–49.
- [Zou et al., 2005] Zou, Z., Li, F., et Buck, L. B. (2005). Odor maps in the olfactory cortex. *PNAS*, 102(21) :7724–7729.