



ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES

Thèse

présentée par **Omar BENNANI**

pour l'obtention du grade de

Docteur de l'École Pratique des Hautes Études

Spécialité : Informatique, Statistiques, Cognition

**Étude mathématique d'un système complexe biologique
de l'hippocampe in vivo à l'hippocampe in silico**

soutenue publiquement le 1 Décembre 2011 devant le jury composé de :

Rapporteurs	Pr Youssef CHAHIR	Professeur à l'Université de Caen
	Pr Gérard MOREL	Professeur à l'Université de Nancy
Examineurs	Pr Marc BUI	Professeur à l'Université Paris 8
	Pr Mohamed REBAI	Professeur à l'Université de Rouen
	Pr Charles TIJUS	Professeur à l'Université Paris 8
Directeur	Pr François JOUEN	Directeur d'études à l'EPHE
Co-Directeur	Pr Pierre CHAUVET	Professeur à l'Université Catholique de l'Ouest

Laboratoire de Cognition Humaine et Artificielle (CHArt)

"Les mathématiciens étudient le soleil et la lune et oublient ce qu'ils ont sous les pieds."
Diogène le Cynique.

Remerciements

Je voudrais en premier lieu remercier tous les membres du jury pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse :

Youssef CHAHIR Professeur à l'Université de Caen.

Charles TIJUS Professeur à l'Université Paris 8.

Marc BUI Professeur à l'Université Paris 8.

Mohamed REBAI Professeur à l'Université de Rouen.

François JOUEN Directeur d'études à l'EPHE.

Pierre CHAUVET Professeur à l'Université Catholique de l'Ouest.

Cette thèse n'aurait vu le jour sans la confiance que m'avait accordée le Professeur Gilbert CHAUVET qui m'a dirigé tout au long de la première partie de ma thèse. Je le remercie pour tout le temps qu'il m'a consacré et pour m'avoir pris sous son aile et me faire découvrir ce domaine passionnant qu'est la biologie théorique. Je lui dédie humblement ce travail de thèse en regrettant que son décès prématuré ait empêché la poursuite de mon travail sous sa direction. Je tiens aussi à signaler, la générosité et surtout la patience de mon directeur de recherche, le Professeur François JOUEN, que je souhaite vivement remercier. Je voudrais également le remercier pour le temps qu'il m'a accordé tout au long de ces années, d'avoir cru en mes capacités et de m'avoir fourni d'excellentes conditions de travail. Qu'il sache que je lui voue une vive estime.

Je remercie le professeur Pierre CHAUVET à qui je tiens à exprimer ma plus grande reconnaissance pour ses remarques toujours pertinentes et constructives, la confiance qu'il ma donnée, la sympathie dont il a toujours fait preuve à mon égard.

Un merci particulier aux professeurs Marc BUI et Ivan LAVALLEE, qui ont su me montrer la voie à suivre, et sans qui je n'aurais surement jamais entrepris mon travail de thèse et qui m'ont initié aux travaux de recherche lors de mon DEA.

Je tiens aussi à remercier l'équipe de VFS-Bio, Jean-Marc DUPONT et Arnauld MENAGER, pour leur aide et pour la qualité de leur collaboration et leurs nombreux conseils. Mes remerciements vont bien sur à tous ceux qui y ont participé de près ou de loin à la réussite de ce travail, et en particulier à Céline, et Joëlle, pour leur présence et leur aide lors des moments de travail ainsi que lors des moments de rire et de détente, Une mention toute particulière à Isabelle, pour sa gentillesse, sa disponibilité et l'écoute qu'elle sait apporter à mes petits malheurs.

Je tiens également à remercier mes collègues et amis Coralie, Murat, Saïd, Sofiane et Vincent pour leur aide, leur bonne humeur, leurs encouragements et leur confiance en moi. Ils ont rendu à mon sens plus facile la réalisation de ce travail.

Mes remerciements les plus profonds vont aussi à mes parents, qui m'ont soutenu durant mes nombreuses années d'études.

ÉTUDE MATHÉMATIQUE D'UN SYSTÈME COMPLEXE BIOLOGIQUE
DE L'HIPPOCAMPE IN VIVO À L'HIPPOCAMPE IN SILICO

Résumé :

Ce travail de thèse qui porte sur la modélisation et la simulation d'un tissu nerveux réel se base sur la théorie mathématique de la physiologie intégrative élaborée par le professeur Gilbert Chauvet. La Mathematical Theory of Integrative Physiology (MTIP) propose une nouvelle approche de modélisation fondée sur une représentation en termes d'interactions fonctionnelles et d'un formalisme (s-propagator) lié à une théorie des champs multi-échelles. Ce travail présente le passage d'une description théorique d'un système biologique à une implémentation informatique. Le cas de l'hippocampe est spécialement étudié, ainsi que la manière dont certaines molécules médicamenteuses pourraient améliorer l'apprentissage et la mémoire dans le circuit local de l'aire CA1 de l'hippocampe. Ces résultats *in silico* sont utilisés pour prédire expérimentalement les effets *in vivo* de ces molécules, avoir une meilleure connaissance du fonctionnement de l'hippocampe et découvrir de nouvelles pistes pour le traitement pathologies neurologiques. A cet effet, l'équipe de l'entreprise VFS-Bio, dont je fais partie, a développé un outil de modélisation et de simulation *PhysioMaticaTM* basé sur la MTIP. Ce système informatique, qui utilise une programmation orientée objet, associe des modèles élémentaires qui correspondent à des éléments physiologique réels. Cet outil permet la modélisation des différents niveaux physiologiques (la structure, l'organe, le tissu, la cellule, la molécule) ainsi que la simulation de processus physiologiques complexes. Nous pouvons ainsi modéliser et simuler les effets d'agents chimiques sur les niveaux hiérarchiques des fonctions physiologiques, comprendre les mécanismes fins des processus physiologiques grâce à la simulation de leurs couplages et perfectionner la recherche de nouvelles molécules (Drug Discovery).

Mots-clés : MTIP, Hippocampe, Neurosciences computationnelles, *PhysioMaticaTM*

MATHEMATICAL STUDY OF A BIOLOGICAL COMPLEX SYSTEM
FROM THE IN VIVO HIPPOCAMPUS TO THE IN SILICO HIPPOCAMPUS

Abstract : This thesis focuses on the modeling and the simulation of a real neural tissue based on the mathematical theory of integrative physiology (MTIP) developed by Professor Gilbert Chauvet. The MTIP (Mathematical Theory of Integrative Physiology) is used as a new modeling approach based on a representation in terms of functional interactions and formalism (s-propagator) associated with a multi-scale fields theory. This work presents the transition from a theoretical description of a biological system to a computer implementation. These studies focuses on the specific case of the hippocampus besides to how some drug molecules could improve learning and memory in the local circuit of area CA1 of the hippocampus. These in-silico results are used to : predict experimentally the effects of these molecules in vivo and thus validate the MTIP, a better understanding of the functioning of the hippocampus and explore new ways for the treatment of neurological disease. To this end, we, VFS-Bio company, have developed a tool for modeling and simulations named *PhysioMaticaTM* based on the MTIP, this computer system, which uses an oriented object programming, combines basic models that correspond to actual physiological elements. This tool allows the modeling of several physiological levels (structure, organ, tissue, cell, molecular) and the simulation of the physiological processes involved. We can model and simulate the effects of chemicals on the hierarchical levels of physiological functions, the mechanisms for physiological processes through simulation of their couplings and refine the search for new molecules (Drug Discovery).

Keywords : MTIP, Hippocampus, Computational neuroscience, *PhysioMaticaTM*

Table des figures

1.1	L'interaction fonctionnelle ψ est émise par le neurone-source u' à r' qui agit sur le neurone-puits u à r	8
1.2	Résumé visuel de la MTIP. Le principe d'auto-association stabilisatrice (PAAS) est le fondement de l'existence de l'interaction fonctionnelle "source-puits". A gauche : la propriété de non-symétrie détermine la dynamique de l'organisation (la topologie) pendant la phase de développement (le potentiel d'organisation reste à son maximum) qui impose la stabilisation de la fonction. A droite : la propriété de non-localité entraîne une équation non locale du processus fonctionnel qui assure sa stabilité.	10
1.3	Le graphe mathématique	11
1.4	a) Schéma représentant une interaction fonctionnelle dans le plan de l'organisation structurale avec passage par le niveau inférieur ; b) et c) Définition des domaines dans l'espace des unités r et s	12
1.5	Schéma du tissu nerveux en termes d'interactions fonctionnelles	13
2.1	Diagramme schématique de la localisation de l'hippocampe.	15
2.2	Hippocampe après l'ablation de l'hémisphère gauche.	16
2.3	Structure interne de l'hippocampe. DG : Gyrus denté, CA : Corne d'Ammon, EC : Cortex entorhinal, pp : Voie perforante, sm : Stratum moléculaire, sg : Stratum granulosum, sc : Collatérales de Schaffer, S : subiculum, H : hilus.	16
2.4	La formation hippocampique.	17
2.5	Structure de la corne d'Ammon. 1, alveus ; 2, stratum oriens ; 3, stratum pyramidale ; 3', stratum lucidum ; 4, stratum radiatum ; 5, stratum lacunosum ; 6, stratum moléculaire ; 7, vestigial hippocampal sulcus (note a residual cavity, 7'). Gyrus denté : 8, stratum moléculaire ; 9, stratum granulosum ; 10, couche polymorphique ; 11, fimbria ; 12, margo denticulatus ; 13, fimbriodentate sulcus ; 14, superficial hippocampal sulcus ; 15, subiculum ; 16, choroid plexuses ; 17, queue du noyau caudé ; 18, corne temporale du ventricule latérale.	19
2.6	Mécanisme d'induction et d'expression de la LTP et de la LTD dans la région CA1 de l'hippocampe.	22
2.7	Coupe de la zone CA1	26
2.8	Micrographie de l'hippocampe	26
2.9	Micrographie de l'hippocampe	26

2.10	Tableau présentant les connectivités synaptiques dans les régions CA1, CA2 et GD de l'hippocampe [8]	28
2.11	Convergence/divergence pour la zone CA1	28
3.1	L'hippocampe du rat.	32
3.2	Aire CA1 de l'hippocampe vu comme un ensemble répétitif, connecté de circuits 2 – <i>neurones</i>	33
3.3	Le circuit local 2 – <i>neurones</i> de l'aire CA1 de l'hippocampe.	33
3.4	Combinaison des mécanismes (opérateurs) en accord avec la théorie des champs multi-échelles.	34
3.5	Le système intégré du schéma fonctionnel d'activité.	35
3.6	Les deux fonctions physiologiques dans les deux échelles de temps avec leurs interrelations.	35
3.7	Mécanismes présynaptiques	37
3.8	Diffusions des neurotransmetteurs	38
3.9	Représentation des récepteurs aux neurotransmetteurs	39
3.10	Modélisation des récepteurs aux neurotransmetteurs	39
3.11	L'arbre dendritique	41
3.12	Sommation du courant le long de l'arbre	42
3.13	diagramme E/S de la source du potentiel d'action utilisant les équations d'Hodgkin-Huxley.	43
4.1	Physiomatica.	45
4.2	Schéma fonctionnel de <i>PhysioMatica</i> TM	47
4.3	Architecture de <i>PhysioMatica</i> TM	47
4.4	Exemple d'un modèle intégré sous forme de graphe hiérarchique généré avec PREFUSE dans <i>PhysioMatica</i> TM	49
4.5	Exemple de comparaison de courbe avec VisAD dans <i>PhysioMatica</i> TM	50
4.6	Exemple de modèle local.	51
4.7	Implémentation du modèle local de la figure 4.6.	51
4.8	Exemple de structure : le tissu nerveux.	53
5.1	Schéma cinétique de du récepteur AMPA à 6 états. R dénote un récepteur libre, A l'agoniste (glutamate) et Rd le récepteur désensibilisé.	59
5.2	Schéma cinétique du récepteur AMPA à 12 états. A dénote l'agoniste et M le modulateur.	59
5.3	Dynamique du récepteur AMPA à 12 états.	59
5.4	Schéma cinétique du récepteur NMDA à 11 états.	61
5.5	Dynamique du récepteur NMDA à 11 états.	61
5.6	Potentiel de membrane simulé avec 1 neurone. On n'observe pas de potentiel postsynaptique inhibiteur.	62
5.7	Résultats expérimentaux du potentiel de membrane dans le circuit 2 – <i>neurones</i>	63
5.8	Potentiel membranaire obtenu par simulation d'un réseau 2 – <i>neurones</i> . l'inhibition par le neurone GABAergique apparaît clairement, en contraste avec les résultats obtenus avec 1 neurone (figure 5.6).	63

5.9	Concentration de calcium dans le neurone de sortie.	63
5.10	Potentiel membranaire obtenu par simulation d'un réseau 2- <i>neurones</i> par une stimulation d'une série de 3 impulsions.	64
5.11	Potentiel membranaire obtenu par simulation, similaire aux résultats expérimentaux de la figure 5.10.	64
5.12	Concentration de calcium dans le neurone de sortie montre une induction de la LTP.	65
5.13	Résultats expérimentaux du potentiel de membrane dans le circuit 2- <i>neurones</i> après une stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).	65
5.14	Potentiel membranaire obtenu par simulation, similaire aux résultats expérimentaux de la figure 5.13, après stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).	65
5.15	Simulation de la concentration de calcium montrant une augmentation dans l'induction de la LTP après une stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).	66
5.16	Il n'y a pas d'émission d'un potentiel d'action. Le potentiel membranaire de la cellule pyramidale est infraliminaire.	68
5.17	La simulation de la concentration de calcium montre une trop faible augmentation de l'induction de la LTP après une stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).	68
5.18	Il y a émission d'un potentiel d'action. Cela prouve le rétablissement de l'activité après injection de CTZ (à comparer avec la figure 5.16).	69
5.19	La simulation de la concentration de calcium montre une augmentation significative de l'induction de la LTP après une stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).	69
5.20	Il n'y a pas d'émission d'un potentiel d'action. Le potentiel membranaire de la cellule pyramidale est infraliminaire.	70
5.21	La simulation de la concentration de calcium montre une diminution de l'induction de la LTP.	71
5.22	Il y a émission d'un potentiel d'action, ce qui prouve un rétablissement de l'activité après l'injection de $1000\mu M$ de CTZ.	71
5.23	La simulation de la concentration de calcium montre une augmentation de l'induction de la LTP.	72

Liste des tableaux

5.1	Paramètres cinétiques du récepteur AMPA à 6 états.	59
5.2	Paramètres cinétiques du récepteur AMPA à 12 états.	60
5.3	Paramètres cinétiques du récepteur NMDA à 11 états.	61

Introduction

Le travail de recherche effectué autour de cette thèse est principalement axé sur l'étude de la modélisation des systèmes biologiques ainsi que sur la simulation informatique de ces derniers. L'intérêt premier est de présenter des concepts mathématiques et de fournir des outils informatiques visant à une meilleure compréhension du vivant. Dans cette optique nous appliquerons la théorie mathématique de la physiologie intégrative du professeur Gilbert Chauvet à l'hippocampe, afin d'illustrer le côté heuristique de la Mathematical Theory of Integrative Physiology (MTIP) ainsi que son implémentation informatique (*PhysioMaticaTM*) qui permet une modélisation générale abstraite.

Cette approche du problème de la modélisation du système nerveux nous paraît nécessaire à une compréhension globale du vivant. Nous nous efforcerons de présenter la théorie mathématique (MTIP) qui nous permettra de formaliser le fonctionnement des réseaux neuronaux. Tout au long de ce document, nous illustrerons la théorie appliquée à des réseaux neuronaux réels et nous présenterons l'outillage informatique permettant les simulations et les tests en vue de la validation de notre approche.

Problématique

La modélisation computationnelle, part du principe que le système nerveux se comporte comme un câblage sophistiqué : on peut extraire d'un tissu biologique une composante qui est le circuit. Ce point de départ, classique dans les neurosciences computationnelles, constitue la façon la plus simple d'associer un comportement à un support matériel. En effet, on a tendance à raisonner par analogie avec les circuits sur silicium qui sont, dans une certaine mesure, aptes à mimer certains aspects du raisonnement humain. Néanmoins si l'objectif est de comprendre réellement le fonctionnement de tout ou d'une partie du cerveau d'un être vivant, l'approche connexionniste pure montre rapidement ses limitations. Ce genre d'approche consiste à construire des réseaux de neurones formels à partir d'unités de calcul s'inspirant des neurones réels [77] qui peuvent être entraînés (on parle d'apprentissage) pour réaliser des tâches bien plus complexes que l'apparente somme de leurs constituants. Cependant, il y a une problématique commune parmi ces approches, c'est l'interaction constante entre la structure et la fonction, entre les modèles et les données expérimentales. Il s'agit toujours, à un niveau d'analyse donné, de faire correspondre les fonctions cognitives observées aux structures cérébrales connues, même si, bien entendu, il n'y a pas de correspondance unique : une structure peut être impliquée dans plusieurs fonctions et une fonction fait presque toujours intervenir de nombreuses structures. Ainsi même en utilisant des modèles de neurones biophysiques réalistes dont la structure spatiale est détaillée, on a peu de chance de retrouver les phénomènes habituel-

lement observés dans le monde vivant car on n’y intègre pas les processus physiologiques liés aux couches hiérarchiques supérieures (tissu, organe) ou inférieures (synapse). De plus, l’implémentation d’une région, fût-elle restreinte, du système nerveux est inadaptée en raison des limites calculatoires. Cependant, si l’approche computationnelle classique (inspirée par le modèle de Hodgkin-Huxley) semble plutôt vouée pour le moment à l’étude d’unités individuelles ou de micro-réseaux de quelques cellules, ce n’est pas uniquement pour des raisons calculatoires.

1. En admettant que l’on arrive à reconstituer avec cette méthode un modèle informatique d’un réseau nerveux réel, il est difficile de prévoir si celui-ci pourra présenter les mêmes aptitudes que son homologue biologique. Car cette structure résulte en effet d’un long développement dans le temps (à son échelle du moins). Au sein de cette structure nerveuse, les équilibres apparus au cours du développement en ont fait un être viable.
2. Par ailleurs, les fonctions des régions du système nerveux ne suivent pas nécessairement le découpage anatomique qui en est fait. Une des grandes difficultés à laquelle on se heurte dans la recherche d’un modèle simplifié de l’hippocampe est justement de décider quels circuits utiliser, car l’interconnexion de l’hippocampe avec le reste du système nerveux central est très étendue.

Les modèles plus simples construits à l’aide d’automates cellulaires ou de neurones formels sont relativement faciles à créer ce qui explique que pour les modélisateurs, il existe presque autant de modèles de l’hippocampe que de sensibilités personnelles. Il semble qu’il n’y ait actuellement que deux solutions pour l’étude du problème que nous voulons résoudre :

1. L’une d’entre elles pourrait être de travailler sur des modèles animaux simples chez qui le système nerveux est peu développé. Son fonctionnement est certainement beaucoup moins riche que celui des primates, mais dans le même temps les principes de base devraient y être plus faciles à isoler et à comprendre.
2. L’autre possibilité consiste à penser de façon hiérarchique et selon une approche continue qui permette de rendre compte du phénomène d’intégration. L’approche continue a déjà fait ses preuves dans des disciplines aussi variées que la dynamique des fluides ou l’étude de la résistance des matériaux. Les neurosciences computationnelles proposent en effet des modèles cloisonnés. Ceux-ci communiquent mais toujours selon le même principe de différents éléments d’un circuit. L’intégration au sens physiologique du terme n’y est donc pas effectuée. Pour Gilbert Chauvet, le vivant est par essence analogique et les modèles du vivant se doivent d’être mathématiquement exprimables de façon formelle, cette expression mathématique étant la conséquence logique de leur continuité[23][28][29][30]. Gilbert Chauvet explique donc la nécessité de théories globales résultant de la formulation et du comportement de modèles locaux. Cette approche sera sans doute l’étape suivante de la pensée biologique. Elle présente à ce stade de sa maturité beaucoup d’avantages comme le suivi de plusieurs mécanismes physiologiques sur le même modèle ou la prise en compte explicite du temps et de l’espace.

Notre approche consiste à placer l’hippocampe dans son contexte et à utiliser la théorie de la Physiologie Intégrative de Gilbert Chauvet. Ce travail de thèse consiste en :

1. Formalisation du problème.
2. Développement d'un outil informatique de modélisations et de simulations de processus physiologiques (*PhysioMaticaTM*).
3. Adaptation au système de calcul avec création/implémentation des modules informatiques nécessaires en conjuguant la MTIP avec *PhysioMaticaTM*.
4. Réalisation des simulations numériques.
5. Discussion des résultats obtenus.

Plan du document et apports

Ce travail présente le passage d'une description théorique d'un système biologique à une implémentation informatique. Le cas spécifique d'une unité fonctionnelle de base de l'hippocampe est présenté, ainsi que la manière dont certaines molécules médicamenteuses pourraient améliorer l'apprentissage et la mémoire dans le circuit local de l'aire CA1 de l'hippocampe. Ces résultats *in silico* sont utilisés pour prédire expérimentalement les effets *in vivo* de ces molécules pour valider une approche fondée sur la MTIP, avoir une meilleure connaissance du fonctionnement de l'hippocampe, et ainsi découvrir de nouvelles pistes pour le traitement de la maladies neurologiques. Il est à noter que le domaine d'application de la MTIP et de *PhysioMaticaTM* n'est pas restreint à l'hippocampe ou au système nerveux. Ce sont des outils théorique (MTIP) et informatique (*PhysioMaticaTM*) généraux applicables à toute fonction physiologique.

Ce mémoire de thèse est composé de cinq chapitres :

- **Le chapitre 1** Présentation de la théorie mathématique de la physiologie intégrative (MTIP).
- **Le chapitre 2** Présentation de l'hippocampe.
- **Le chapitre 3** Comment passer d'une description théorique à une description géométrique, puis à l'implémentation informatique.
- **Le chapitre 4** Présentation de l'outil *PhysioMaticaTM* développé au sein de l'entreprise *VFS – bioTM* avec laquelle j'ai bénéficié d'une convention industrielle de formation par la recherche (CIFRE) en tant que doctorant.
- **Le chapitre 5** Simulations numériques.
- **La conclusion** Permet de faire le point sur le travail présenté, et donne également les nouvelles directions à suivre dans les recherches futures.

Chapitre 1

La MTIP

La théorie mathématique de la physiologie intégrative MTIP [23][28][29] a été développée par le professeur Gilbert Chauvet dans un but d’offrir une nouvelle approche pour la modélisation de systèmes physiologiques. Dans cette approche, la conceptualisation d’un système biologique spécifique mène à une formulation mathématique, liée à la nécessité d’avoir une théorie unifiée offrant un formalisme commun pour différents phénomènes observés à différentes échelles d’un système biologique hiérarchique. Cette théorie offre un formalisme valable aussi bien pour la description de mécanismes physiologiques que pour l’intégration de l’énorme quantité de données dont nous disposons. Plus spécifiquement, appliqué à un réseau de neurones réels [30], ce cadre théorique offre une interprétation hautement intégrée des processus biologiques, en utilisant des outils et des techniques d’analyse mathématique continue. Appliquée à la biologie, cette théorie a une signification pratique et théorique. La formulation résulte en une simulation de nouvelles propriétés émergentes, telles celles observées à un haut niveau de l’organisme par un changement se produisant à l’échelle moléculaire. *VFS – bioTM* a développé récemment [31] un outil de simulations *PhysioMaticaTM* basé sur la MTIP. Ce système informatique, qui utilise une programmation orientée objet, associe des modèles élémentaires qui correspondent à des éléments physiologique réels. Ainsi, un modèle intégré est constitué de sous-modèles couplés (généralement des systèmes dynamiques), chaque sous-modèle étant défini dans une échelle de temps et une région de l’espace métrique hiérarchique bien spécifique.

1.1 Fondements théoriques

Que signifie « une théorie biologique » ? Une contrainte majeure de toute théorie biologique est d’expliquer le fonctionnement d’un système biologique à partir de ses mécanismes élémentaires, autrement dit, de pouvoir reconstruire le système au moins virtuellement. Il est clair que cet objectif n’est pas celui de la physique puisque les systèmes physiques (qui ne sont pas ceux de l’ingénierie) ne sont pas le siège d’un « fonctionnement ». Contrairement aux systèmes biologiques, les systèmes physiques comme tous systèmes naturels doivent être cassés pour découvrir la nature des interactions physiques que sont les forces. Un système biologique, en raison de son organisation spécifique en sous-systèmes, doit être reconstruit. L’intégration devient alors une intégration mathématique des processus

couplés entre tous les sous-systèmes. Ainsi, une propriété émergente sera une propriété mathématique du système global. Trouver ces propriétés émergentes à partir des mécanismes élémentaires est l'objectif de la MTIP.

La MTIP décrit le couplage entre structures biologiques en utilisant (i) une représentation en termes d'interactions fonctionnelles hiérarchiques (ii) un formalisme mathématique spécifique, les *S-propagateurs*, pour s'étendre sur les différents niveaux d'organisations. Dans cette approche, tout système biologique peut être considéré comme un graphe hiérarchique [10] d'interactions fonctionnelles entre structures.

1.1.1 Caractères et contraintes d'un système biologique

Il existe deux classes de contraintes dans un système biologique.

1.1.1.1 Les contraintes des systèmes physiques

D'évidence, les systèmes biologiques sont des systèmes physiques (alors que l'inverse n'est pas vrai) : ils sont constitués de molécules et ils satisfont aux lois connues de la physique. Ils sont en permanence dans un état loin de l'équilibre thermodynamique grâce à l'énergie qu'ils puisent dans le milieu environnant. D'où les différentes contraintes :

1. (Phys1) : Les systèmes biologiques sont constitués de mécanismes physiques. La modélisation mathématique a pour objectif l'étude de ces mécanismes.
2. (Phys2) : Les systèmes biologiques sont hiérarchiquement organisés en ce qui concerne leur structure. Par structure on entend ici l'arrangement spatial physique des éléments du système. La structure correspond donc à l'histologie ou à l'anatomie du système. La hiérarchie des structures correspond à la hiérarchie des éléments observés. D'où une première caractéristique des systèmes vivants : leur organisation structurale est hiérarchique. Par exemple, le noyau est dans la cellule qui est dans le tissu qui est dans l'organe, et l'organe est dans l'organisme. Comme on va le montrer, la réalité est beaucoup plus complexe en raison de la relation entre l'organisation structurale et les fonctions physiologiques.
3. (Phys3) : Le comportement des systèmes biologiques résulte de leurs processus dynamiques variables dans l'espace et dans le temps. Tout phénomène biologique observé (ouverture des canaux, changement de concentration ionique...) dépend de l'espace et du temps et ce en continu.

1.1.1.2 Les contraintes spécifiques aux systèmes biologiques

1. (Bio1) : Les systèmes biologiques sont capables d'action. Ils sont organisés de façon à accomplir une tâche. Ce caractère les rend extrêmement différents d'un système physique et plus proches d'un système d'ingénierie. C'est cette propriété que l'on appelle « fonction physiologique ». Ces fonctions existent quel que soit le niveau d'organisation et résultent du fonctionnement des structures organisées (le « mécanisme » physiologique).

2. (Bio2) : Les systèmes biologiques sont capables d'auto-reproduction. Un fait unique dans l'univers est la reproduction permanente et continue des espèces vivantes selon le schéma naissance, vie, mort. D'un point de vue biologique, cette assertion évidente peut être interprétée de la façon suivante : puisque chaque structure d'un système biologique possède le niveau génique fondamental, elle est capable d'auto-reproduction. Et puisque toutes les structures contiennent un matériel génétique identique, elles ont la propriété d'équipotence. En d'autres termes, chaque structure possède en elle un potentiel d'auto-reproduction (suivi de différenciation) identique à celui de toutes les autres structures (ce sont les cellules souches). Néanmoins, bien que l'équipotentialité soit une propriété biologique générale, le mécanisme de différenciation conduit au développement spécifique des unités structurales d'un organisme pendant sa croissance.
3. (Bio3) : Les systèmes biologiques sont adaptatifs et auto-organisés. Rappelons d'abord la différence entre système organisé et système auto-organisé. Un système est organisé si son état interne varie sous l'influence d'une cause externe, cette variation cessant avec la cause. Ce type de définition, qui exprime la relation entre une cause externe et des effets internes, peut facilement s'exprimer en termes mathématiques. On peut l'étendre à un système auto-organisé quand les "forces" ou causes organisatrices sont internes au système. Il est clair que la formulation mathématique d'un processus auto-organisationnel sera identique à celle d'un processus organisationnel, la seule différence étant dans la nature des causes appliquées qui sont internes dans le premier cas et externes dans le second. Il est clair aussi que les causes internes changent avec le système de façon telle qu'il y ait une action réciproque de la cause sur l'effet.
4. (Bio4) : Les systèmes biologiques sont composés de fonctions spécialisées. Une propriété fondamentale des organismes vivants est la spécialisation fonctionnelle, qui se manifeste au niveau des organes. Pendant le développement et la croissance d'un organisme, des ensembles de cellules s'associent pour former des tissus ayant des fonctions spécifiques. Puis les divers tissus se regroupent, étape par étape, pour former un organe structuré pourvu d'une fonction physiologique bien définie. Par exemple, la fonction de mémorisation nécessite l'association de neurones, d'astrocytes et de capillaires. Le processus qui conduit à la formation du neuromédiateur « glutamate » par interaction des neurones et des astrocytes peut être considéré comme une spécialisation fonctionnelle.
5. (Bio5) : Les systèmes biologiques évoluent dans le temps selon deux phases différentes et successives : la phase de développement et la phase adulte.
6. (Bio6) : Les systèmes biologiques sont hautement intégrés à partir de mécanismes élémentaires. Ceci est certainement la propriété la plus importante des systèmes biologiques, qui reste aussi la plus énigmatique dans le monde vivant : comment et pourquoi des systèmes aussi complexes fonctionnent-ils, étant donné le nombre immense de mécanismes en jeu devant s'exécuter de façon coordonnée dans le temps et dans l'espace ? C'est le cas du système nerveux avec ses milliards de neurones interconnectés, eux-mêmes en interaction avec des milliards d'astrocytes et de vaisseaux capillaires. Comment expliquer les propriétés émergentes (cognitives dans ce

cas) à partir des structures cellulaires et de leurs mécanismes de fonctionnement ? Du point de vue de Gilbert Chauvet, c'est le problème majeur à résoudre si l'on ne veut pas tomber dans le piège du finalisme. Nous reviendrons sur ce problème lorsque nous parlerons du principe d'auto-association stabilisatrice (PAAS).

1.1.2 Interaction fonctionnelle

L'interaction fonctionnelle agit à partir d'une unité structurale (la source) sur une autre (le puits) par le biais d'un signal. Chaque interaction fonctionnelle est donc décrite par le transport d'un signal activateur et/ou inhibiteur (sous la forme d'un potentiel d'action ou d'une hormone ou de tout autre type d'interaction) entre une source et un puits, et chaque fonction physiologique est la conséquence d'une combinaison de telles interactions.

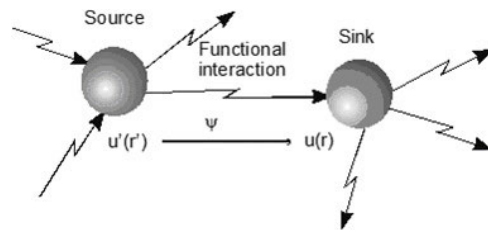


FIGURE 1.1 – L'interaction fonctionnelle ψ est émise par le neurone-source u' à r' qui agit sur le neurone-puits u à r .

L'interaction fonctionnelle ressemble à une fonction mathématique dans la mesure où elle consiste en l'application d'un ensemble sur un autre ensemble, transformant un élément du premier ensemble en un élément de l'autre ensemble. Pour cette raison, on utilise le terme « interaction fonctionnelle » indifféremment pour décrire l'action d'une structure biologique sur une autre ainsi que le produit de cette action, comme cela se fait classiquement en mathématiques en identifiant la fonction $f : x \rightarrow f(x)$ avec sa valeur $f(x)$.

1.1.2.1 Propriétés de l'interaction fonctionnelle

Les interactions fonctionnelles décrivent l'action (quelle que soit sa nature) d'une structure sur une autre ou, plus précisément, l'action d'une source sur un puits après que l'action ait subi une transformation dans la source (c'est-à-dire ait entraîné une transformation dans le puits). Il est donc clair que l'interaction possède la propriété de non symétrie source vers puits. En outre, elle montre une autre propriété très importante : celle de non localité, propriété qui prend son origine dans la hiérarchie structurale du système [24] [25], c'est-à-dire que certaines structures sont incluses dans d'autres. La non localité peut être expliquée d'un point de vue mathématique : dans une représentation continue, l'action d'une structure sur une autre est nécessairement l'action d'un point sur un autre. Néanmoins, ceci ne correspond pas à l'action d'une cellule sur une autre dans l'espace physique puisque la cellule contient des régions avec des fonctions spécialisées et donc ne peut pas être réduite à un point. De plus, comme l'interaction entre une structure

et une autre doit opérer à travers d'autres structures, à l'intérieur desquelles les processus évoluent différemment. Donc d'autres niveaux d'organisation dans le système hiérarchique contribuent au fonctionnement d'une structure donnée à un niveau donné de la hiérarchie. Ceci est la non localité due au choix de la représentation, dans ce cas la représentation hiérarchique. Les équations qui représentent ces processus doivent par conséquent avoir une structure différente et doivent inclure des termes non-locaux.

1.1.3 Le PAAS : un principe organisateur à l'origine de l'existence des interactions fonctionnelles

Contrairement aux systèmes physiques, nous pouvons observer qu'un accroissement de complexité n'empêche pas le système biologique de demeurer (fonctionnellement) stable. Autrement dit, ses fonctions physiologiques continuent à opérer. Il peut apparaître surprenant que le réseau neural soit stable, mais encore plus qu'il le reste en cas de couplage avec le réseau des cellules gliales ou le réseau capillaire. Insistons sur les deux types de stabilité dans les systèmes naturels : la stabilité de la structure physique (ou moléculaire) donnée par le minimum d'énergie de l'ensemble des molécules, et la stabilité de la fonction physiologique donnée par des critères mathématiques (existence d'une fonction de Lyapunov [70]) du système dynamique correspondant. On ne considérera dans ce qui suit que ce second type de stabilité. Le PAAS peut s'énoncer de la façon suivante : s étant une structure-source siège d'une certaine dynamique, de même que la structure-puits S : lorsque s et S sont associés fonctionnellement par une interaction fonctionnelle ψ , alors le domaine de stabilité de l'ensemble $s \xrightarrow{\psi} S$ est plus grand que les domaines de stabilité de s et S considérés séparément. Autrement dit, un accroissement de complexité du système biologique s'accompagne d'un accroissement de sa stabilité fonctionnelle. Cette propriété a été démontrée pour les réseaux biochimiques[26] et le cortex cérébelleux[27]. Le PAAS est un principe d'organisation, un principe de construction du système qui, bien que de nature mathématique (il s'exprime par une condition mathématique entre les structures (physiques) et les fonctions (biologiques)), correspond à ce qui est observé. Le problème essentiel est donc d'identifier ψ qui est l'une des variables d'état du système dynamique.

1.1.3.1 La fonction physiologique

La question est maintenant la suivante : avec la représentation choisie et ce principe d'organisation, est-il possible de définir la fonction physiologique ? Deux éléments sont fondamentaux dans cette description : les structures qui correspondent à l'anatomie et les fonctions (les actions d'une structure sur une autre) qui correspondent à la physiologie. Il est assez évident que les structures sont organisées hiérarchiquement, puisque le noyau est dans la cellule, la cellule dans le tissu, le tissu dans l'organe... et que par conséquent ces unités structurales dépendent d'échelles d'espace, disons K . Il est cependant beaucoup plus difficile de définir une fonction physiologique. Il est relativement facile de décrire les fonctions physiologiques particulières comme la vision, la digestion, etc. mais il est beaucoup plus difficile de donner une définition opérationnelle d'une fonction physiologique en général. Une possibilité est de définir une fonction physiologique comme une combinaison d'interactions fonctionnelles entre structures. De telles interactions fonctionnelles

sont évidemment spécifiques puisqu'elles décrivent l'action (quelle que soit sa nature) d'une structure sur une autre ou, plus précisément, l'action d'une source sur un puits. La fonction physiologique serait alors l'action (l'application en termes mathématiques) et le produit serait le résultat de la fonction (la valeur de la fonction en termes mathématiques) qui est souvent identifiée à la fonction physiologique elle-même.

De plus, il existe une hiérarchie des fonctions qui dépend de l'échelle de temps du processus, disons T . Une image simple pour illustrer ce type de hiérarchie est l'ensemble des boucles imbriquées d'un programme informatique. Ainsi, l'organisation globale d'un système biologique peut être décrite schématiquement comme une figure 3D (figure 1.2), un axe étant celui des unités structurales, le second étant les échelles d'espace, le troisième étant les échelles de temps. Chaque fonction ψ correspond à une échelle de temps T et son fonctionnement est généré par un ensemble U d'unités structurales réparties à différents niveaux selon les échelles d'espace K . Cette représentation graphique est très utile car elle permet de décomposer le système biologique selon ses couplages intra-fonctions (échelles d'espace) et inter-fonctions (échelle de temps). La représentation choisie étant en termes d'interactions fonctionnelles, elle permet aussi de mettre en évidence les variables d'état non-locales (variables de champ que sont ces interactions fonctionnelles) par rapport aux variables d'état locales.

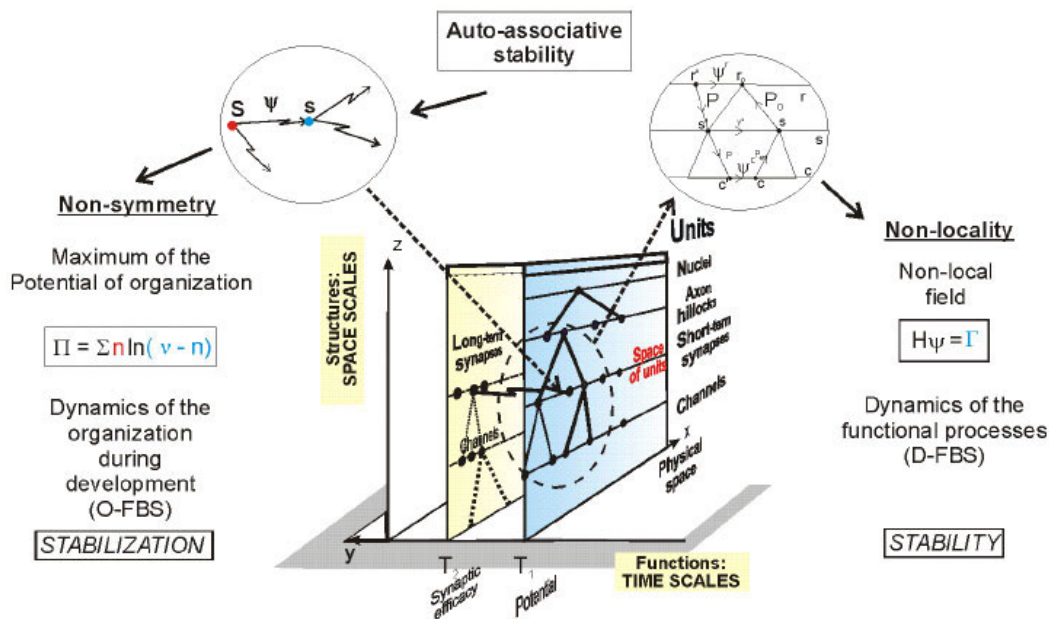


FIGURE 1.2 – Résumé visuel de la MTIP. Le principe d'auto-association stabilisatrice (PAAS) est le fondement de l'existence de l'interaction fonctionnelle "source-puits". A gauche : la propriété de non-symétrie détermine la dynamique de l'organisation (la topologie) pendant la phase de développement (le potentiel d'organisation reste à son maximum) qui impose la stabilisation de la fonction. A droite : la propriété de non-localité entraîne une équation non locale du processus fonctionnel qui assure sa stabilité.

1.1.4 Le système biologique formel

Un système biologique formel (SBF) est défini sur la base d'un petit nombre de propriétés qui correspondent à une idéalisation d'un système biologique réel. Un tel système peut être construit en terme d'interactions fonctionnelles. Ainsi, un système biologique sera mathématiquement décrit par un ensemble de points et de flèches, c'est-à-dire par un graphe mathématique. Ce graphe, qui représente l'ensemble des interactions, décrit l'organisation des fonctions physiologiques si l'on définit une fonction physiologique par un sous-graphe de ce graphe (un sous-ensemble de points et de flèches). Chaque flèche représente l'interaction fonctionnelle dont la valeur, qui est la quantité de produit émis par la source agissant sur le puits, varie au cours du temps. Elle ne varie pas n'importe comment et satisfait donc forcément à des équations qui décrivent la dynamique de notre système.

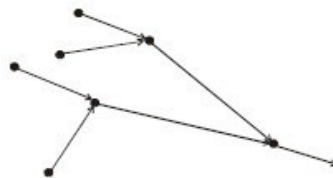


FIGURE 1.3 – Le graphe mathématique

1.1.4.1 Organisation du système formel biologique (O-SBF)

L'O-SBF décrit la topologie du système biologique. La première conséquence de l'existence d'interactions fonctionnelles concerne les propriétés combinatoires de ces interactions fonctionnelles élémentaires. L'ensemble des sources, des puits et de leurs interactions peut être représenté par un graphe mathématique (figure 1.3). Deux noeuds reliés correspondent à la source et au puits de l'interaction fonctionnelle qui est elle-même représentée par l'arc orienté entre les deux noeuds. La généralisation pour n'importe quel nombre de sources et de puits nous donne un ensemble de sommets, les unités structurales hiérarchiques connectées par des arcs orientés, possédant des propriétés mathématiques. Le nombre de sommets correspond au degré d'organisation de la structure. Ce genre de graphe hiérarchique décrit l'organisation fonctionnelle du système biologique, noté O-SBF, de n'importe quel organisme, i.e. la topologie du système biologique.

1.1.4.2 Dynamique du système formel biologique (D-SBF)

Le D-SBF décrit la dynamique du système biologique. La seconde conséquence de l'existence d'interactions fonctionnelles concerne l'expression formelle de la dynamique des processus correspondant au sort spatio-temporel du produit qui est émis de la source vers un puits. Par exemple, une hormone est transportée à un taux dépendant de la circulation sanguine, une neurohormone peut migrer tout le long de l'axone d'un neurone pendant plusieurs jours avant d'atteindre sa cible, un potentiel d'action est propagé à

une vitesse de huit mètres secondes tout au long du nerf... Étant donné que le délai de propagation du signal de la source vers le puits dépend de leurs localisations dans l'espace, la géométrie du système influence la dynamique des processus biologiques et est ainsi implicitement incluse dans la représentation du système.

1.1.5 Le formalisme des $S - propagateurs$

L'essentiel de cette description peut être présenté comme suit (voir figure 1.4) : puisque s' est localisé en r' dans l'espace des unités (à un niveau donné de la hiérarchie structurale) et s au temps t est localisé en r dans ce même espace au même niveau, nous pouvons considérer un opérateur H qui propage ψ de r' en r . Cependant, la propagation n'a pas lieu à ce niveau mais via les niveaux inférieurs. L'opérateur H apparaît donc comme un produit d'opérateurs mathématiques, appelés $S - propagateurs$ car il agit à travers les différents niveaux d'organisation structurale en prenant en compte, exactement comme un système physique, la loi fondamentale de conservation de la matière.

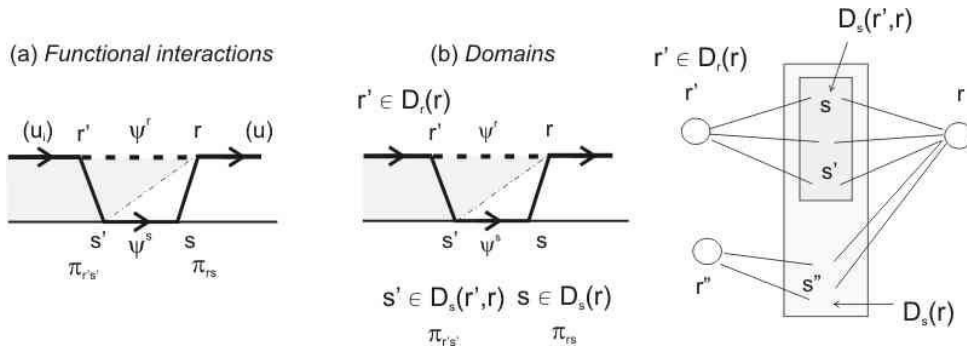


FIGURE 1.4 – a) Schéma représentant une interaction fonctionnelle dans le plan de l'organisation structurale avec passage par le niveau inférieur ; b) et c) Définition des domaines dans l'espace des unités r et s .

1.1.6 Représentation hiérarchique

On peut représenter la relation entre les organisations structurales et fonctionnelles de la façon suivante : un processus physiologique, i.e. une fonction physiologique, impliqué dans une structure hiérarchique donnée. Ceci est illustré dans la figure 1.5 en utilisant un diagramme 3D : chaque fonction est représentée le long de l'axe Y défini par l'échelle de temps, son organisation structurale hiérarchique est représentés en termes de l'espace des unités le long de l'axe Z (l'échelle d'espace) et la distribution des unités est représentée le long de l'axe X. Le plan plus bas sur l'axe Z représente l'espace physique.

L'échelle d'espace k^l détermine les différents niveaux l de l'organisation structurale (axe Z dans la représentation 3D du SBF) pour une fonction physiologique donnée ψ . Ces échelles ont une influence sur le délai de propagation à cause de la finitude de la vitesse d'une interaction fonctionnelle impliquée dans ψ . La dynamique résultante, i.e. ψ , varie sur une certaine échelle de temps définissant le niveau de l'organisation hiérarchique.

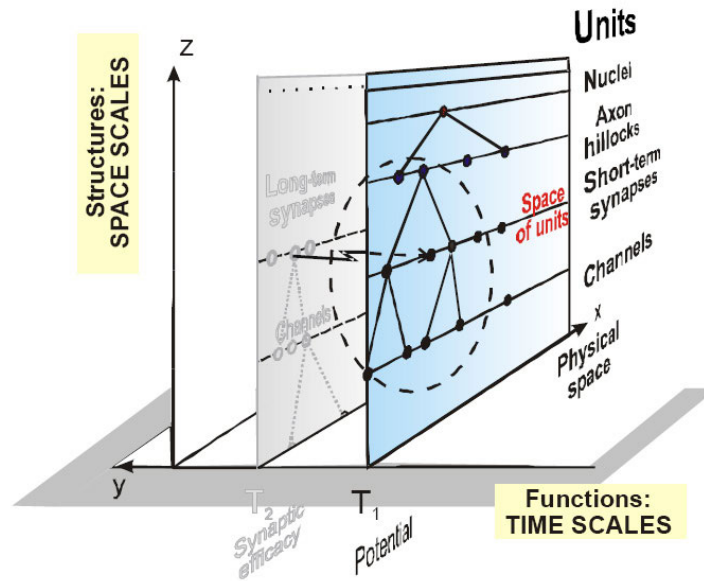


FIGURE 1.5 – Schéma du tissu nerveux en termes d'interactions fonctionnelles

Ainsi, il est clair que l'échelle du temps de la dynamique est couplée avec le délai de propagation relié à l'échelle d'espace. Ce couplage entre échelle d'espace et échelle de temps est une autre caractéristique de ce type de système hiérarchique. Les propriétés du FBS sont essentiellement basées sur le concept de non-localité des interactions fonctionnelles, comme le montre la figure 1.5 à travers l'axe Z : une fonction donnée ψ est décrite mathématiquement par un opérateur de champs « non-local ». La contrainte géométrique est à l'origine de la description d'un système biologique en termes d'interactions fonctionnelles.

1.1.7 Conclusion

La MTIP consiste donc en une représentation (ensemble des interactions fonctionnelles $s \xrightarrow{\psi} S$), un principe organisateur (le PAAS) et une hypothèse (tout système biologique peut être décrit comme un ensemble d'interactions fonctionnelles) qui génère deux points de vue du système biologique, le O-SBF et le D-SBF. Le premier peut être étudié en utilisant le potentiel d'organisation fonctionnelle, le second en utilisant le formalisme des $S - propagateurs$ qui fait de cette théorie une théorie de champ à n niveaux. Les deux points de vue sont fondés sur des paramètres géométriques et topologiques couplés via des variables géométriques/topologiques qui peuvent varier dans l'espace et dans le temps (variables d'état du système) pendant les phases de développement ou de stabilisation adulte. Les structures sont définies par les échelles d'espace k , d'où la hiérarchie structurale ; les fonctions sont définies selon les échelles de temps T , d'où la hiérarchie fonctionnelle. Tout modèle construit dans ce cadre théorique utilisera la même représentation, le même principe de base et la même hypothèse. Il sera donc comparable avec tout autre modèle et pourra lui être couplé, ce qui nous ouvre la porte de l'intégration des modèles biologiques. Ainsi, la MTIP est une théorie générale, applicable à tout les processus physiologique. Dans le cadre de cette thèse nous avons choisi d'illustrer l'intérêt de cette nouvelle ap-

proche théorique en l'appliquant à la modélisation d'une structure neurale : l'hippocampe et en particulier la corne d'Ammon. Comme nous le constaterons dans le chapitre suivant, ce choix de l'hippocampe est lié à ses particularités géométriques et histologiques qui favorisent sa modélisation. Mais avant de présenter cette modélisation, il est nécessaire de présenter les données histologique numérique et structurelle qui nous fournissent les données nécessaires à notre modèle.

Chapitre 2

L'hippocampe

2.1 Introduction

L'hippocampe est une structure neurale bilatérale et symétrique localisée dans la partie médiane du lobe temporal (figure 2.1). L'hippocampe appartient au système limbique et présente une forme courbe distinctive qui ressemble au monstre-cheval marin de la mythologie grecque et à la corne du dieu Ammon de la mythologie égyptienne d'où le nom de cette structure. Situé légèrement en profondeur et saillant dans le ventricule latéral, il est recouvert en grande partie par la circonvolution temporale parahippocampale à laquelle il est relié par le subiculum et le cortex entorhinal (CE). Attaché à la face dorsale de l'hippocampe se trouve un ruban épais de fibres, la fimbria de l'hippocampe, qui constitue le fornix et se termine au niveau du corps mamillaire. Connectées à l'amygdale, au septum et au thalamus, ces structures constituent les éléments principaux du système limbique [44].

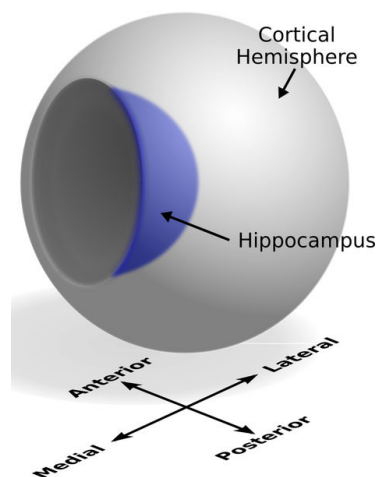


FIGURE 2.1 – Diagramme schématisique de la localisation de l'hippocampe.

A cause de la courbure tri-dimensionnelle de l'hippocampe, les sections bi-dimensionnelles de ce dernier montrent un nombre de formes différentes en fonction de l'angle et de l'en-

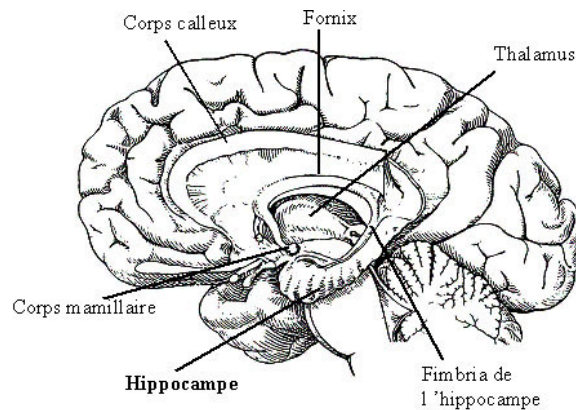


FIGURE 2.2 – Hippocampe après l’ablation de l’hémisphère gauche.

droit de la coupe. Topologiquement, on peut supposer que la surface d’un hémisphère cérébrale soit une sphère avec une indentation qui l’attache au mésencéphale (figure 2.2). La structure qui tapisse le bord interne de la cavité forme le système limbique, avec l’hippocampe qui tapisse le bord postérieur de cette cavité.

2.2 Structure interne

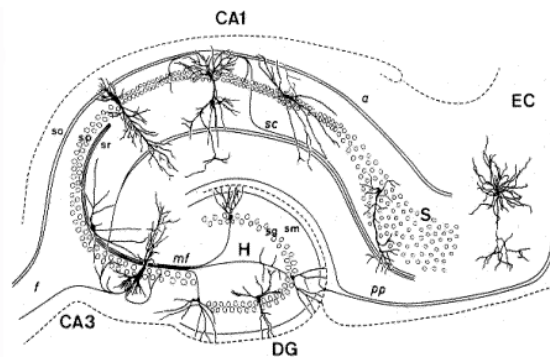


FIGURE 2.3 – Structure interne de l’hippocampe. DG : Gyrus denté, CA : Corne d’Ammon, EC : Cortex entorhinal, pp : Voie perforante, sm : Stratum moleculare, sg : Stratum granulosum, sc : Collatérales de Schaffer, S : subiculum, H : hilus.

En coupe transversale, on peut observer que l’hippocampe est formé de deux structures en forme de U inversés (figure 2.3), le gyrus denté et la corne d’Ammon. En partant du gyrus denté (GD) et rentrant à l’intérieur de la courbure en S de l’hippocampe on traverse une série de zones étroites. La première de ces zones est le gyrus denté, qui est en fait une structure à part, une couche de cellules granulaires qui enveloppe l’extrémité de l’hippocampe proprement dit. Viennent ensuite les aires de la corne d’Ammon : en premier la CA4, puis la CA3 suivie par une très petite zone appelé CA2 et finalement la CA1. Les

zones CA sont constituées de cellules pyramidales ressemblant à celles qu'on trouve dans le cortex. Après la zone CA1 vient le subiculum. Puis on atteint deux zones mal-définies (presubiculum et parasubiculum) avant d'atteindre cortex entorhinal. La majorité des anatomistes utilise le terme "hippocampe" pour se référer aux quatre zones CA, et le terme "formation hippocampique" pour se référer à la corne d'Ammon plus le GD et le subiculum.

2.2.1 La formation hippocampique

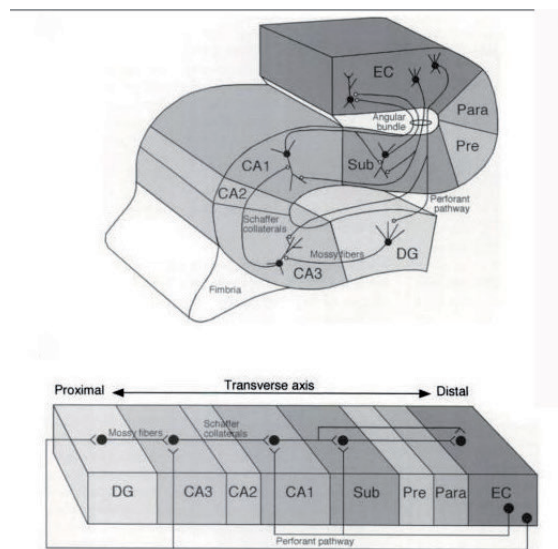


FIGURE 2.4 – La formation hippocampique.

La formation hippocampique est donc formée de (figure 2.4) :

- Le gyrus denté (GD) est la première porte d'entrée du circuit hippocampique via la voie perforante (pp) issues des couches superficielle du cortex entorhinal (CE). Le principal type neuronal présent à ce niveau est la cellule granulaire d'où sortent des axones non-myélinisés appelés fibres moussues qui se projettent vers l'hilus et l'aire CA3. Le gyrus denté reçoit une connexion rétroactive des cellules moussues de l'hilus. Le faisceau denté et l'hilus forment le gyrus denté. Comme dans les autres régions de l'hippocampe, le gyrus reçoit des afférentes GABAergique et cholinergique du septum médian et de la bande diagonale de Broca.
- La région CA4 (souvent appelée hilus ou hilar lorsqu'elle est considéré comme faisant partie du GD, car les neurones qu'elle contient n'ont pas une morphologie pyramidale comme dans les aires CA1 et CA3) contient les cellules moussues qui reçoivent les afférentes sous la forme de fibres moussues des cellules granulaires qui sont localisées près du GD. Ces cellules moussues projettent en retour des fibres vers le GD.
- La région CA3 reçoit des entrées tout le long des fibres moussues à partir des cellules granulaires du GD et à partir des projections des cellules du cortex entorhinal. Les fibres moussues se terminent au niveau de la fine couche du stratum lucidum tandis que la voie perforante perforant passe à travers le stratum lacunosum et

se termine dans le stratum moleculare. Les entrées venant du septum médian et de la bande diagonale de Broca se terminent dans le stratum radiatum et sont accompagnées de connections commissurales issues de l'hippocampe contralatéral. Les cellules pyramidales de l'aire CA3 (200000 dans chaque hémisphère chez le rat) envoient des axones vers l'hilus, mais la majorité des cellules projettent vers les régions CA1 et CA2. A cela il faut ajouter un nombre important de connections récurrentes qui se terminent dans l'aire CA3 elle-même. Les connections récurrentes et les collatérales de Schaffer se terminent préférentiellement dans la région dorsale du septum. Enfin la région CA3 envoie un petit ensemble d'efférences vers le septum latéral.

La région CA3 est, par convention, divisé en 3 zones :

- l'aire CA3a est la partie la plus distante du GD et donc la plus proche de la CA1.
- l'aire CA3b est la partie médiane la plus près des connexions fimbria/fornix.
- l'aire CA3c est la sous-région la plus proche du GD.

Cette région tout entière, est considérée comme le "pacemaker" de l'hippocampe[46]. Dans la CA3 l'activité pulsatoire synchrone est généralement associée à l'activité épileptiforme interictale, les interconnexions collatérales excitatrices apparaissent comme la propriété de CA3 [46]. La CA3, à la différence d'autres régions hippocampiques, a une abondante ramification de collatérales des cellules pyramidales avec la région locale ayant des contacts excitateurs avec le voisinage [46]. La CA3 a été impliquée dans de nombreux travaux théoriques sur les processus responsable de la mémoire et l'apprentissage. Les rythmes oscillatoires (10-30Hz) sont des motifs qui dépendent du couplage des interneurons et des axones des cellules pyramidales via les fentes de jonctions de synapses ainsi que des synapses glutaminergiques (excitatrices) et GABAergiques (inhibitrices). Les ondes aiguës des électroencéphalogramme (EEG) sont aussi impliquées dans la consolidation de la mémoire[46].

- La région CA2 est une petite région entre la CA3 et la CA1. Anatomiquement, chez le rat, elle est définie comme une couche de cellules qui reçoit les entrées issues de la voie perforante depuis la couche II du CE mais qui ne reçoit pas de connexions des fibres moussues depuis le DG. Ses cellules pyramidales sont plus similaires à celles de la région CA3 que celles de l'aire CA1. Due à sa petite taille, la CA2 est souvent ignorée dans les recherches sur l'hippocampe, mais elle est très remarquée par sa haute résistance au dommages épileptiques.
- La région CA1 est la première région dans le circuit hippocampique qui produit des efférences qui vont vers la couche V du CE. Elle envoie également des efférences vers le subiculum. Comme la CA3, cette région reçoit des entrées depuis le CE superficiel via la voie perforante. A la différence de la CA3, elle contient très peu de connexions récurrentes. Chez le rat, la région CA1 contient approximativement 250000 cellules pyramidales.
- Le subiculum est le point final du circuit hippocampique. Ces principaux entrées sont les axones venant de la région CA1 et de la couche III du CE. Comme la CA1, il envoie ses efférences vers la couche V du cortex entorhinal.

Les régions de la corne d'Ammon sont elles mêmes structurées en profondeur en couches clairement identifiées (figure 2.5) :

- La couche épithéliale forme une délimitation entre l'hippocampe et le ventricule à

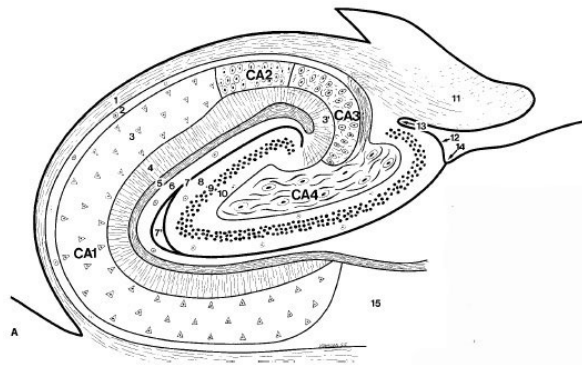


FIGURE 2.5 – Structure de la cornue d’Ammon. 1, alveus ; 2, stratum oriens ; 3, stratum pyramidale ; 3’, stratum lucidum ; 4, stratum radiatum ; 5, stratum lacunosum ; 6, stratum moléculaire ; 7, vestigial hippocampal sulcus (note a residual cavity, 7’). Gyrus denté : 8, stratum moléculaire ; 9, stratum granulosum ; 10, couche polymorphique ; 11, fimbria ; 12, margo denticulatus ; 13, fimbriodentate sulcus ; 14, superficial hippocampal sulcus ; 15, subiculum ; 16, choroid plexuses ; 17, queue du noyau caudé ; 18, corne temporale du ventricule latérale.

sa surface.

- L’alveus est la couche la plus superficielle et contient les axones des neurones pyramidaux passant vers le fimbria/fornix considéré une des sorties majeures de l’hippocampe.
- La couche oriens contient les dendrites basales des cellules pyramidales ainsi que des interneurons de morphologie variée et certaines des collatérales des cellules pyramidales.
- La couche pyramidale contient les corps cellulaires des neurones pyramidaux qui sont les principaux neurones excitateurs de l’hippocampe. Dans la région CA3, cette couche contient les synapses des fibres moussues qui traversent la couche lucidum. Cette couche contient également les corps cellulaires de plusieurs types d’interneurones.
- La couche radiatum est composée de quelques interneurons et de nombreuses fibres parallèles dont les dendrites apicales de cellules pyramidales et les collatérales de Schaffer. Au niveau du CA3, une couche mince, la couche lucidum, s’insère entre les couches pyramidale et radiatum et contient les fibres moussues provenant des cellules granulaires.
- La couche lacunosum est constituée principalement de faisceaux de fibres parallèles dont certaines sont des collatérales des cellules pyramidales alors que d’autres sont extrinsèques à l’hippocampe. Cette couche contient aussi de rares interneurons. A cause de sa petite taille, cette strate est souvent fusionnée avec le couche moléculaire sous le nom de lacunosum-moléculaire (LM).
- La couche moléculaire (moléculaire) juxtapose la fissure hippocampique et contient principalement des fibres et des dendrites terminales des cellules principales.

2.2.2 Gyrus denté

Le Gyrus denté (GD) est également composé d'une série de couches :

- La couche polymorphique (ou région du hile) est la couche superficielle du GD. Cette couche est composée de neurones polymorphiques dispersés.
- La couche granulaire formée par les corps cellulaires des cellules granulaires.
- La couche moléculaire (ou dendritique) est le lieu où les fibres commissurales venant du GD se terminent en synapses, et lieu où les entrées du septum médian se terminent au niveau des dendrites proximales des cellules granulaires.

Le voie principale de l'hippocampe forme une boucle. Les afférentes les plus externes viennent du CE, via les axones de la voie perforante. Ces axones naissent dans la couche 2 du CE et se terminent dans le GD et la région CA3. Il y a aussi une voie distincte de la couche 3 du CE qui va directement à la région CA1. Les cellules en grains du GD envoient leurs axones (fibres moussues) vers l'aire CA3. Les cellules pyramidales de la région CA3 envoient leurs axones vers la région CA1. Les cellules pyramidales de la région CA1 envoient leurs axones vers le subiculum et vers les couches profondes du CE. Les neurones subiculaires envoient leurs axones vers le CE. La voie perforante GD-CA3-CA1 est appelée circuit trisynaptique[6]. Anderson avait noté que de fines tranches peuvent être coupées dans l'hippocampe perpendiculairement à son axe, en préservant toutes ses connexions. Cette observation est la base de son hypothèse lamellaire, qui propose que l'hippocampe peut être vu comme une série de couches parallèles, opérant d'une manière fonctionnellement indépendante[6]. Le concept lamellaire est toujours d'actualité, mais des données récentes montrent l'existence de connexions longitudinales dans le système hippocampique[7].

2.3 Le rôle de l'hippocampe

Paul MacLean suggère, dans sa théorie triunique du cerveau[78], que la structure limbique constitue la base neuronale de l'émotion. Néanmoins la majorité des chercheurs récuse l'idée d'un système limbique unifié étant le nombre de connexions qu'entretiennent les structures limbiques avec les autres structures centrales. Du point de vue historique, un des premiers rôles qui a été attribué à l'hippocampe concerne l'olfaction : ceci semble avoir été suggéré pour des raisons de localisation de l'hippocampe à proximité du cortex olfactif. Cette hypothèse est maintenant tombée en désuétude même si certains travaux continuent à étudier les réactions olfactives hippocampiques. Au fil des années, différentes hypothèses ont été faites quant à la fonction de l'hippocampe. L'hypothèse de l'intervention de l'hippocampe dans les comportements inhibiteurs était très populaire jusqu'au années soixante[88] et dérive de deux observations. La première est que les animaux avec un hippocampe endommagé sont hyperactifs. La seconde est que les animaux avec un hippocampe lésé ont des difficultés à apprendre à inhiber des réponses à des stimuli qu'ils avaient appris antérieurement. A partir de ces observations Jeffrey Gray développa en une théorie sur le rôle de l'hippocampe dans l'anxiété [49].

Un second ensemble de données suggère une implication de l'hippocampe dans cognition de l'espace. Cette théorie spatiale a été initialement défendue par O'Keefe et

Nadel[88], qui étaient influencés par la théorie de la "carte cognitive" de Tolman chez l'homme et l'animal. O'Keefe et son étudiant Dostrovsky ont découvert en 1971 [88] des neurones dans l'hippocampe du rat qui montraient une activité qui encode la localisation du rat dans son environnement. O'Keefe et ses collaborateurs, spécialement Lynn Nadel, ont continué leurs investigations qui les mena à écrire leur livre référence : "The hippocampus as a cognitive map". Il y a maintenant un consensus pour reconnaître que l'hippocampe joue un rôle dans la navigation et la mémoire spatiale.

L'importance du rôle de l'hippocampe dans les activités mnésiques (et pas uniquement dans la mémoire spatiale) est le modèle actuel. Cette idée trouve son origine dans le célèbre compte rendu de Scoville et Millner[100] sur les lésions hippocampiques. Le fameux patient H.M. était atteint d'une sévère amnésie antérograde et d'une amnésie rétrograde partielle : il ne pouvait plus avoir de mémoire épisodique de faits postérieurs à son opération et n'avait plus de souvenir de faits juste avant l'opération. Mais il avait toujours dans sa mémoire des souvenirs anciens comme ceux de son enfance. Ce cas occasionna un tel intérêt que H.M. est un des cas médicaux les plus étudiés. Dans les années suivantes, d'autres patients avec des lésions hippocampiques similaires et les mêmes niveaux d'amnésie ont été étudiés, et de nombreux travaux ont été réalisés pour étudier les mécanismes de la plasticité neuronale de l'hippocampe. Il est aujourd'hui généralement admis que l'hippocampe joue un rôle important dans l'acquisition de la mémoire ; toutefois, la nature de ce rôle reste encore l'objet d'un débat[45][103].

2.3.1 Rôle dans la formation de la mémoire

Le rôle de l'hippocampe dans la formation de nouveaux souvenirs d'événements (mémoire épisodique ou autobiographique) est d'une considérable[45][104]. Certains chercheurs préfèrent considérer l'hippocampe comme partie intégrante du lobe temporal médian qui est responsable de la mémoire déclarative (mémoire qui peut être verbalisée : mémoire factuelle et mémoire épisodique)[103]. Certaines preuves appuient l'idée que, bien que ces formes de mémoires perdurent le temps d'une vie, l'hippocampe cesse de jouer un rôle crucial dans le stockage de souvenir après une période de consolidation[104]. Des lésions à l'hippocampe résultent souvent en une grande difficulté dans la formation de nouveaux souvenirs (amnésie antérograde) et affectent également l'accès à des souvenirs d'avant les dommages (amnésie rétrograde). Bien que l'effet rétrograde s'étend normalement sur les quelques années précédant les lésions, dans certain cas, de plus anciens souvenirs restent accessibles, ce qui permet de supposer que la consolidation au cours du temps entraîne un transfert des souvenirs hors de l'hippocampe vers une autre région du cerveau. Cependant, les expériences ont du mal à tester la conservation de "vieux" souvenirs. Dans certain cas d'amnésie rétrograde, cette conservation affecte des souvenirs formés des décades avant les lésions de l'hippocampe, ce qui entraîne à douter donc son rôle dans la conservation de vieux souvenirs. Les dommages faits à l'hippocampe n'affectent pas certains aspects de la mémoire, comme la possibilité d'apprendre de nouvelles compétences, suggérant que de telles habiletés dépendent d'un différent type de mémoire (mémoire procédurale) et d'une autre région du cerveau. De plus, certains témoignages suggèrent que le patient H.M. (qui a subi une ablation des deux lobes bilatéraux temporaux médians[100]) pouvait apprendre de nouveaux registres sémantiques[87].

2.3.2 Mécanismes de la mémoire

La modification de la fonction synaptique au gré de l'expérience est considérée comme le substrat cellulaire de l'apprentissage et de la mémoire. Les modèles les plus couramment utilisés pour l'étude de ce phénomène sont la potentialisation à long terme (LTP) et la dépression à long terme (LTD) de la transmission synaptique excitatrice dans les synapses de l'aire CA1. La LTP comme la LTD, qui représentent respectivement l'élévation et la réduction de la fonction synaptique, nécessitent l'activation des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDAR). La plasticité à long terme correspond à un renforcement (LTP) ou une diminution (LTD) durable de l'efficacité synaptique. Deux formes de plasticité à long terme peuvent être distinguées en fonction de leur protocole d'induction : la plasticité homosynaptique et la plasticité associative. La plasticité de la transmission synaptique a été étudiée dans de nombreuses synapses de l'hippocampe : les synapses glutamatergiques entre cellules pyramidales[15][102], les synapse entre cellules pyramidales et interneurons[89][73][76][35][65][63][64][57] ainsi que les synapses GABAergiques entre interneurons et cellules pyramidales[78][19][116][92][80]. Cette plasticité se retrouve également dans d'autres structures du système nerveux central (SNC), comme le cortex ou le cervelet[37][48].

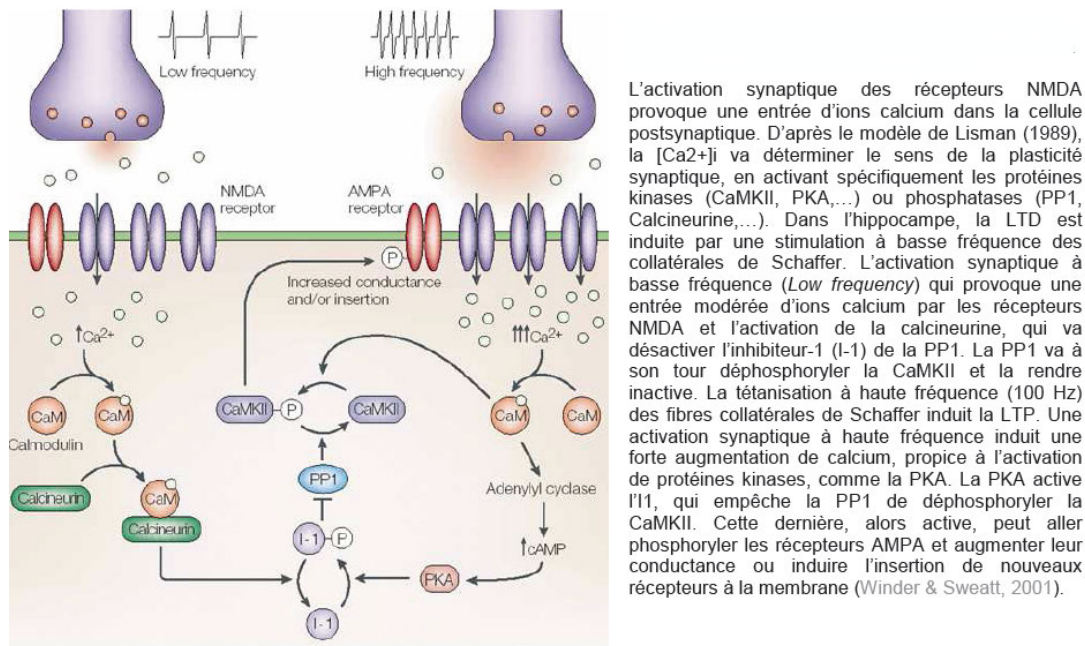


FIGURE 2.6 – Mécanisme d'induction et d'expression de la LTP et de la LTD dans la région CA1 de l'hippocampe.

2.3.2.1 La potentialisation à long terme

La LTP représente probablement l'une des formes de plasticité les plus étudiées en raison de son rôle présumé dans l'apprentissage et la mémoire. Ce phénomène a été pour la première fois mis en évidence par Bliss et collaborateurs dans l'hippocampe. Deux études

réalisées chez des lapins anesthésiés [16] et éveillés [15] montrent qu'une stimulation téτανique à haute fréquence, appliquée sur des fibres afférentes, induit une augmentation de la réponse des cellules du gyrus denté. Cette potentialisation dure plus d'une dizaine d'heures chez les animaux anesthésiés et jusqu'à plusieurs semaines après plusieurs inductions consécutives chez les animaux éveillés [2]. Ces résultats ont été par la suite confirmés par des études *in vivo* [41], *in vitro* [99], puis pour diverses structures et types cellulaires dans différentes espèces animales [109][17]. Cette LTP induite classiquement par des stimulations hautes fréquences (HFS) des fibres afférentes (stimulations téτανiques à 100Hz) est qualifiée de LTP homosynaptique. Une deuxième LTP qualifiée d'associative et reposant sur le postulat de Donald Hebb concernant la formation d'assemblées cellulaires a été décrite [52]. Cette hypothèse stipule que l'efficacité de la connectivité entre deux cellules augmente lorsqu'il existe une relation temporelle entre les activités de ces cellules. Le mécanisme proposé par Hebb implique un renforcement des liens fonctionnels préexistants entre les neurones, ce qui aboutit à une stabilisation des schémas d'activation des chemins neuronaux empruntés et donc à un apprentissage. Sastry et collaborateurs (1986) montrent que l'induction de la LTP est favorisée si le neurone postsynaptique est dépolarisé pendant le conditionnement [98]. La LTP associative peut en réalité être induite en synchronisant temporellement l'activité pré- et postsynaptique [55][51].

2.3.2.2 La dépression à long terme

Le phénomène complémentaire de la LTP et mis en évidence plus tard et est également impliquée dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation. Sa découverte a constitué un apport fondamental dans la compréhension du fonctionnement des réseaux neuronaux doués de plasticité et a donné un sens à l'existence même de la LTP. En effet, il a été suggéré très tôt qu'un réseau de neurones ne pouvant exprimer que de la potentialisation est un système où les poids synaptiques ne peuvent que croître jusqu'à arriver à saturation. A terme un tel réseau deviendrait non plastique [13]. La LTD est donc essentielle pour la conservation d'un potentiel de plasticité et augmente les capacités de mémorisation. Les capacités d'apprentissage d'un réseau formel de neurones sont donc optimisées si des règles de dépression synaptique sont intégrées au modèle [81]. La LTD est induite par une stimulation répétée à basse fréquence (1 à 5 Hz) pendant plusieurs minutes [42][43]. Par analogie avec la LTP, cette dépression est dite homosynaptique et se traduit par une diminution de la réponse postsynaptique. Il existe une relation étroite entre la fréquence de la stimulation des fibres afférentes et le sens de la plasticité induite. En effet, les changements de l'efficacité synaptique sont directement fonction de la fréquence de stimulation utilisée lors du protocole expérimental ; ainsi les stimulations basses fréquences (LFS) entraînent de la LTD et inversement les stimulations hautes fréquences (HFS) de la LTP [43][38][9]. En 1973, Stent proposa un corrélat au postulat de Hebb. Cette LTD associative est induite lors d'une désynchronisation des activités pré- et postsynaptiques.

2.3.2.3 Mécanismes d'induction

Dans l'hippocampe, l'induction de la LTP et l'induction de la LTD au niveau des synapses glutamatergiques par des protocoles de téτανisation (i.e. stimulation à haute/basse fréquence (HFS/LFS)) ou de plasticité associative (i.e. spike-timing-dependent plasticity (STDP)) reposent majoritairement sur des changements de la concentration intracellulaire en calcium $[Ca^{2+}]$ et dépendent uniquement de l'activation des récepteurs NMDA [51][43][82][17][39]. Le déblocage du magnésium induite par une dépolarisation (possible grâce à la sommation temporelle des potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) pour la plasticité homosynaptique ou grâce à la rétropropagation du potentiel d'action dans les dendrites pour la STDP), rend possible leur activation. Les récepteurs NMDA agissent comme donc des détecteurs de coïncidence des activités pré- et postsynaptiques. La quantité et la cinétique de l'influx calcique déterminent le sens de la plasticité [118]. Ainsi pour une augmentation rapide et importante de calcium une LTP serait induite tandis qu'une augmentation plus modérée ou plus étalée dans le temps entraînerait une LTD. En effet, une forte augmentation de $[Ca^{2+}]$ conduit à une activation des kinases sensibles au calcium alors que d'après le modèle proposé par Lisman (1989) une élévation plus modeste conduit à une activation des phosphatases [115] (figure 2.6). Le calcium nécessaire à l'induction de la plasticité synaptique homosynaptique ou associative peut également provenir des canaux calciques voltage-dépendants [59][112][12] ou des stocks internes (via la voie de l'inositole triphosphate (IP3)) [112][113][85].

2.3.2.4 Mécanismes d'expression

La LTP peut s'exprimer, au niveau cellulaire, de différentes manières :

- Par des modifications postsynaptiques du nombre et/ou du fonctionnement des récepteurs. L'augmentation du nombre de récepteurs à la surface membranaire postsynaptique par exocytose de vésicules contenant des récepteurs 2-amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate (AMPA) [71] ou NMDA [22] représente l'un des mécanismes majeurs de l'expression de la LTP. Les récepteurs peuvent également être phosphorylés entraînant ainsi par une modification de leurs propriétés biophysiques une augmentation de leur conductance [67]. Cette augmentation de conductance et du nombre de récepteurs sont à l'origine de l'augmentation du courant synaptique observée lors de la LTP.
- Par des modifications présynaptiques affectant la libération du glutamate. Bien que de nombreuses données soient en faveur d'un mécanisme purement postsynaptique de l'expression de la LTP, certaines études rapportent la possibilité que les modifications présynaptiques puissent intervenir. Cependant, ces changements n'ont été observés qu'au niveau de quelques synapses, comme celles entre fibres moussues et pyramidales du CA3 [119]. Des expériences de stimulation minimale ont montré que la LTP est accompagnée d'une diminution de la fréquence des échecs de transmission synaptique [58]. Classiquement, une modification de la fréquence des échecs est interprétée comme un changement dans la probabilité de la libération des neurotransmetteurs. La LTP peut alors être expliquée par une augmentation de la libération de glutamate.

- Par des modifications morphologiques pré et/ou postsynaptiques. Le maintien dans le temps de la LTP fait intervenir à plus long terme la synthèse de nouvelles protéines et la transcription de gènes ([3][94][69]). Ces régulations géniques sont à l'origine de modifications morphologiques des boutons synaptiques [68][101]. La forme et la structure des épines dendritiques ont une influence non négligeable sur la transmission synaptique. Il est intéressant de noter que le maintien de ces structures postsynaptiques est assuré par leur stimulation par le glutamate[72] pendant le fonctionnement normal de la synapse. Des changements de fonctionnement de la synapse comme la LTP pourraient alors induire des changements morphologiques et donc fonctionnels des épines dendritiques. Il a en effet été montré que l'induction de la LTP est associée à des modifications ultrastructurales majeures des synapses, se caractérisant par une augmentation rapide du nombre de synapses perforantes, de la surface de contact entre éléments pré et postsynaptiques, de la surface des densités postsynaptiques, de la taille des épines[18][107][108][75] et par l'émergence de filopodes[74] ou de nouvelles épines [47][84][4].

Étant donné le fait que la LTP et la LTD partagent le même message d'induction (entrée de calcium via les récepteurs NMDA) activant sélectivement soit la voie des kinases, soit la voie des phosphatases, on peut envisager que des modifications opposées d'un même mécanisme puissent être responsables de l'expression de LTP et de la LTD. Ainsi, la LTD peut s'expliquer par une diminution des conductances AMPA et/ou NMDA due à une déphosphorylation [115] ou une endocytose des récepteurs [21]. Récemment, Zhou et collaborateurs ont montré que l'induction de LTD s'accompagne d'un rétrécissement des épines[120]. Ce phénomène requiert l'activation des récepteurs NMDA et de la calcineurine, et peut être inversé par l'induction d'une LTP[20].

2.4 Histologie numérique

Pour les besoins d'une modélisation de l'hippocampe proche du réel et faisant appel à la MTIP, il nous faut une description assez détaillée qui se fonde sur l'histologie numérique de l'hippocampe.

2.4.1 Densités neuronales

Nous cherchons ici à estimer la densité des neurones dans chaque région de l'hippocampe prise en compte dans notre étude :

- les cellules pyramidales dans les zones CA1 et CA3.
- les cellules granulaires dans le GD.

La figure 2.7 donne une idée des dimensions pour chacune des régions. On suppose une densité uniforme des neurones dans chaque région, et chaque coupe à une épaisseur $w = 0.25mm$. Il y a deux parties symétriques réunies par le septum. Chaque partie est supposée être un rectangle de longueur $L = 20mm$. Il existe donc 80 coupes. On étudie une coupe du type de la figure 2.8.

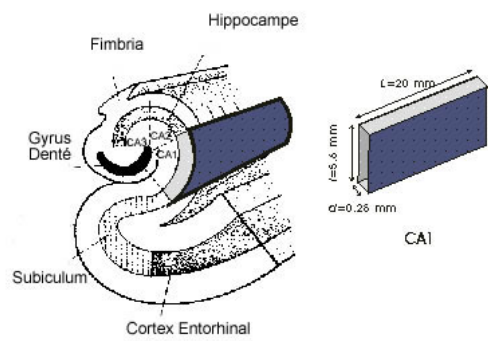


FIGURE 2.7 – Coupe de la zone CA1

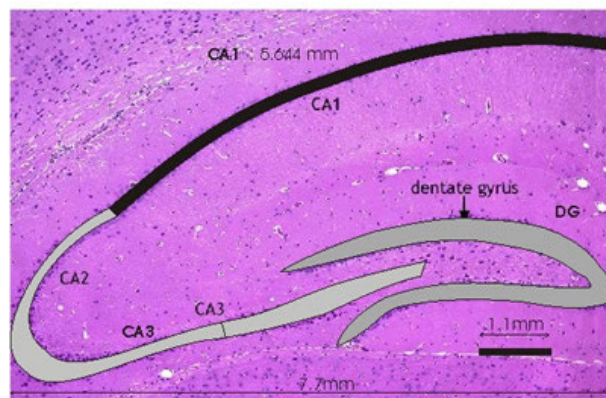


FIGURE 2.8 – Micrographie de l'hippocampe

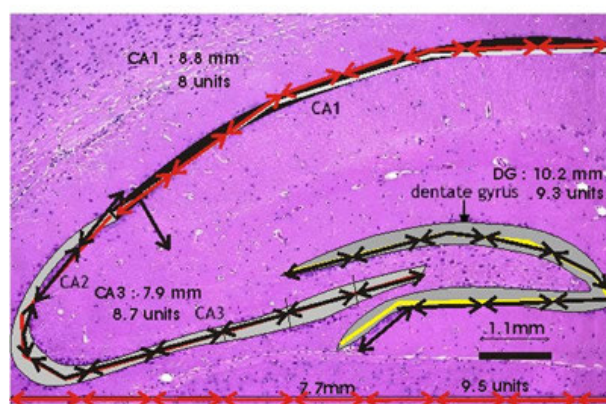


FIGURE 2.9 – Micrographie de l'hippocampe

2.4.1.1 Densités neuronales dans la zone CA1

La longueur de la zone CA1 dans la coupe est $l = 8.8mm$ (figure 2.9) et sa largeur est d'environ $d = 0.25mm$. Le nombre de neurones pyramidaux de la couche unilatérale CA1 étant $300000/2=150000$, le nombre de neurones pyramidaux dans une coupe est de l'ordre de $150000/80=1875$. Enfin, la densité est : $1875/(8.8*0.25*0.25mm^3) = 3409mm^{-3}$, le volume de la coupe étant de $0.55mm^3$.

Il est à noter que le diamètre du corps cellulaire de ces neurones pyramidaux dans la zone CA1 étant entre $0.040-0.060 mm$, on peut considérer un diamètre d'occupation du volume égal à $0.07mm$, de sorte que l'on aurait $8.8/0.07=125$ "cases" occupées selon la longueur $l = 8.8mm$, 5 selon l'épaisseur $w = 0.25mm$, et 3 selon la largeur $d = 0.25$ (on considère en général 3 couches de cellules). On a donc $125*5*3=1875$ cellules pyramidales dans la zone CA1, ce qui correspond exactement au nombre obtenu ci-dessus.

2.4.1.2 Densités neuronales dans la zone CA3

Avec une densité uniforme dans le volume total, on a $(200000/2)/80 = 1250$ neurones dans chaque coupe où la densité est donc : $1250/(8.7*0.25*0.25 mm^3) = 1250/0.59 = 2118mm^{-3}$.

2.4.1.3 Densités neuronales dans le gyrus denté

On a $(1000000/2)/80 = 6250$ neurones dans chaque coupe où la densité est donc : $6250/(9.5*0.25*0.25mm^3) = 6250/0.6mm^3 = 10416mm^3$.

2.4.2 Densités de la connectivité synaptique

Les densités de la connectivité synaptique entre neurones sont calculées grâce à 2 concepts de bases : La convergence et la divergence.

2.4.2.1 Convergence et divergence

On appelle convergence, le nombre de neurones présynaptiques qui contactent un neurone postsynaptique, et divergence le nombre de neurones postsynaptiques contactés par un neurone présynaptique.

Le tableau 2.10 résume le nombre moyen de neurones postsynaptiques(en colonne) pour chaque neurone présynaptique (en ligne), le nombre de neurones est affiché sur la seconde ligne. On appelle n_{ij}^d le nombre moyen de neurones postsynaptiques de type j contactés par un neurone présynaptique de type i . Ce nombre est donné par le tableau 2.10 pour les différents types cellulaires. Il concerne la divergence neuronale. De la même façon, on appelle n_{ij}^c le nombre moyen de neurones présynaptiques qui contactent un neurone postsynaptique. C'est la convergence entre types cellulaires dans le réseau. Soit n_i^T le nombre total de neurones de type i . Alors on peut calculer la convergence en fonction de la divergence :

$$n_{ij}^c = \frac{n_i^T}{n_j^T} n_{ij}^d \quad (2.1)$$

Region	post	DG					CA3				CA1			
	# of cells	1000000	10000	10000	30000	15000	200000	1000	4000	4000	300000	5000	4000	4000
pre	Cell Class	granule	basket	mopp	mossy	gpc	pyramidal	basket	radiatum	oriens	pyramidal	basket	ori./alv.	lac.-mol.
DG	granule		8	9	24	130	10	20	40	40	-	-	-	-
	basket	30000	-	-	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	mopp	15000	160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	mossy	35000	350	300	-	1500	-	-	-	-	-	-	-	-
	gpc	40000	-	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CA3	pyramidal	-	-	-	-	-	4000	100	400	400	18000	300	250	250
	basket	-	-	-	-	-	60000	8	-	1000	-	-	-	-
	radiatum	-	-	-	-	-	120000	200	-	800	-	-	-	-
	oriens	-	-	-	-	-	120000	200	-	800	-	-	-	-
CA1	pyramidal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2000	1500	2500	-
	basket	-	-	-	-	-	-	-	-	-	200000	300	800	800
	ori./alv.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	180000	800	-	800
	lac.-mol.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	200000	2000	-	-

FIGURE 2.10 – Tableau présentant les connectivités synaptiques dans les régions CA1, CA2 et GD de l'hippocampe [8]

On obtient ici un nombre de neurones et non une densité. Il est calculé à partir du tableau 2.10.

CA1	Pyr (coupe)	RI	FFI	FFI	nT
Pyr	2000 (25) 25	1500(18.75) 1125	2500(31.25) 2344		300000
RI (Basket)	200000(2500) 42	300(3.75) 3.75	800(10) 12.5		5000
FFI (Ori/Alv)	180000(2250) 30	800(10) 8		800(10) 10	4000
FFI (lac-mol)	200000(2500) 33.3	2000(25) 20			4000
Pyr From CA3	18000(225) 150	300 (3.75) 150	250 (3.125) 156.25	250(3.125) 156.25	200000
nT	300000	5000	4000	4000	

FIGURE 2.11 – Convergence/divergence pour la zone CA1

Dans le tableau 2.10, les nombres en noir représentent le nombre de neurones du type en-ligne et entre parenthèses le nombre rapporté à une coupe. En rouge, on a la convergence. Par exemple, il y a 33,3 neurones présynaptiques des couches lacunosum et moléculaire qui convergent vers un neurone pyramidal de la zone CA1. De la même façon, il y a 150 neurones en provenance de CA3 qui convergent vers un neurone pyramidal de la zone CA1. On remarquera que ces nombres concernent les deux régions symétriques de l'hippocampe. Il faudra donc diviser par 2 les nombres en rouge pour obtenir les valeurs dans une coupe d'hippocampe.

2.4.2.2 Calcul de la connectivité

La connectivité définie dans le formalisme de champ est la convergence comme nous l'avons définie au paragraphe précédant : π_{ij} où i correspond au type cellulaire du neurone en r , et j au neurone courant de type j en r' à condition d'introduire la densité de synapses dans ce neurone-puits. C'est le nombre de neurones présynaptiques qui se connectent un neurone postsynaptique. On considère donc une connectivité 1 pour 1 car on ne connaît pas la densité synaptique pour 1 neurone présynaptique.

2.4.3 Conclusion

De ce chapitre il en ressort que l'hippocampe joue un rôle essentiel dans la formation de la mémoire. Il en ressort aussi de cette présentation assez détaillé que l'hippocampe est un site particulièrement favorable pour l'étude de la LTP/LTD en raison de ses très denses et nettement définies couches de neurones. La forme la plus étudiée des LTP se produit au niveau des synapses qui se terminent sur des épines dendritiques et qui impliquent l'utilisation du glutamate. Plusieurs des grands parcours au sein de l'hippocampe correspondent à cette description et sont le centre de LTP/LTD. Les modifications synaptiques dépendent d'un type particulier de récepteurs du glutamate, le récepteur NMDA, qui a une propriété calcique spécifique permettant d'entrer dans l'épine postsynaptique lorsque l'activation présynaptique et la dépolarisation postsynaptique se produisent en même temps. Les médicaments qui interfèrent avec les récepteurs NMDA agissent sur la LTP/LTD et ont des effets importants sur certains types de mémoire, en particulier la mémoire spatiale. De plus, grâce aux données d'histologie numérique au niveau cellulaire nous allons pouvoir, au chapitre suivant, modéliser d'une manière assez proche du réel le circuit CA1 qui est la porte de sortie de l'hippocampe.

Chapitre 3

Modélisation

La modélisation et la simulation d'un tissu nerveux réel représentent une tâche très ardue à cause du nombre de cellules impliquées, de leur type (neurones, astrocytes...), de la topologie du réseau d'interconnexion de ces cellules et des différents mécanismes moléculaires impliqués. La MTIP (Mathematical Theory of Integrative Physiology) est utilisée ici comme une nouvelle approche de modélisation basée sur une représentation en termes d'interactions fonctionnelles et d'un formalisme ($S - propagateur$) lié à une théorie des champs multi-échelles.

3.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous présenterons comment passer d'une description de paramètres anatomiques à leur description en termes géométriques et mathématiques. Notre but est de valider notre approche fondée sur la MTIP en prédisant par la simulation informatique d'une unité fonctionnelle de l'hippocampe certains résultats obtenus in-vitro sur cette structure. Si notre travail est centré sur les réseaux neuronaux, il est à noter que cela n'affecte en rien l'application générale de cette approche théorique dans différents champs de la biologie.

3.2 Application à l'hippocampe : le circuit local 2 – *neurones*

On ne considère ici le que réseau neuronal CA1 de l'hippocampe, i.e. un réseau neuronal défini par une densité neuronale et une densité-connectivité synaptique (figure 3.1). Les expérimentations numériques consistent en une stimulation de l'aire CA1 par une série d'impulsion à partir de l'entrée i.e. la fibre venant de la région CA3 (figure 3.2). Ces stimulations modifient, dans chaque synapse, l'afflux de calcium dans chaque épine dendritique.

Le réseau neuronal CA1 est défini comme un ensemble (figure 3.3) de composants élémentaires répétitifs (le circuit 2–*neurones*) avec une certaine densité neuronale. Ces composants sont connectés suivant une fonction de connectivité appelée densité-connectivité

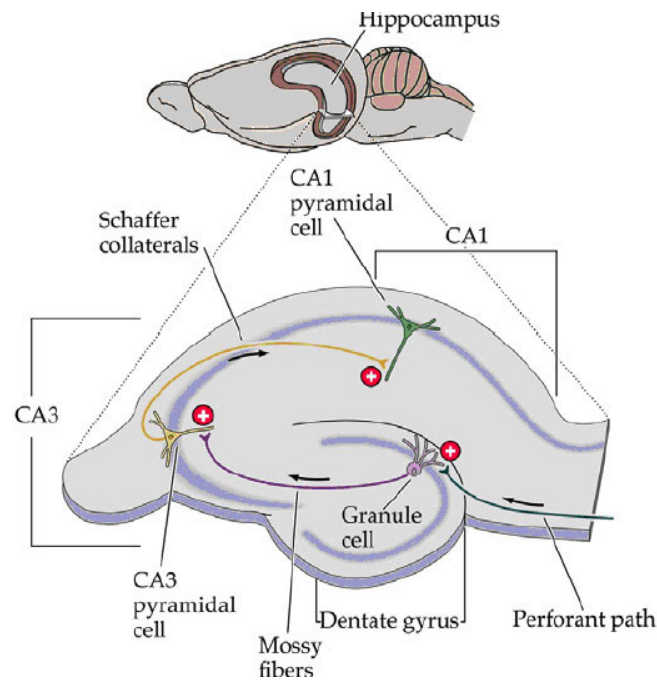


FIGURE 3.1 – L'hippocampe du rat.

synaptique. Ces données sont à la fois de type géométrique, car elles dépendent de la localisation des composants dans l'espace physique, et de type topologique puisqu'elles dépendent également de la connectivité entre composants.

Les mécanismes qui participent à la modification de l'afflux de calcium sont les suivants :

1. Libération des neurotransmetteurs (glutamate et GABA) au niveau du bouton pré-synaptique dans la fente synaptique.
2. Diffusion du glutamate et du GABA dans la fente synaptique.
3. Liaison du glutamate aux récepteurs AMPA, NMDA et VDCC, liaison du GABA aux récepteurs GABAergiques et modification des courants ioniques correspondants.
4. Intégration dans l'arbre dendritique.
5. Modification du courant du calcium (induction LTP/LTD).
6. Intégration dans le corps cellulaire et initiation du potentiel d'action.
7. Action et intégration vers d'autres neurones selon les densités neuronales et les densités de connectivité synaptique. Ceci est décrit dans l'équation continue des champs.

Chacun de ces mécanismes est décrit par un modèle, et ces modèles sont combinés suivant la théorie des champs multi-échelles. Seule une combinaison de ces mécanismes assure un effet physiologique valide, i.e. la mémoire et l'apprentissage du réseau. Le bien fondé de notre choix d'utilisation du circuit local 2 – *neurones* comme unité fonctionnelle sera démontré par les résultats de nos simulations. Ce choix implique un passage d'une vision fondée sur la densité d'unités structurales (neuronale et synaptique) vers une vision fondée sur la densité d'unités fonctionnelles (2 – *neurones*). Nous utiliserons

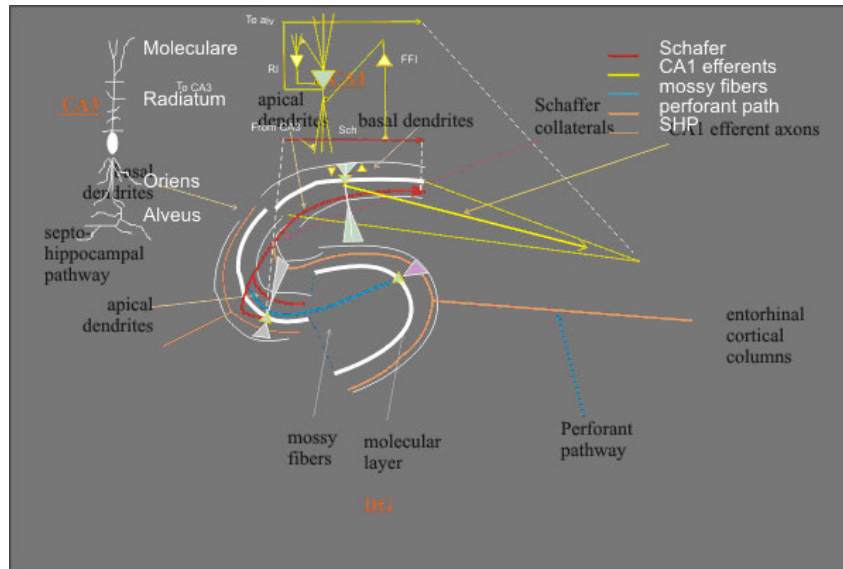


FIGURE 3.2 – Aire CA1 de l'hippocampe vu comme un ensemble répétitif, connecté de circuits 2 – neurones.

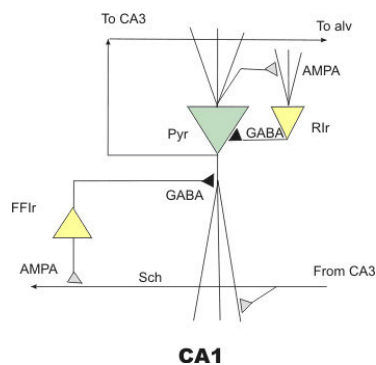


FIGURE 3.3 – Le circuit local 2 – neurones de l'aire CA1 de l'hippocampe.

des systèmes d'équations "simples" pour nos modèles élémentaires malgré l'existence de systèmes d'équations plus complètes qu'on peut trouver dans la littérature car notre approche est surtout fondée sur l'intégration de modèles simples en un modèle intégré, ce qui est compliqué voir irréaliste avec des systèmes d'équations très précises.

3.2.0.1 Formalisation dans le *framework* de la théorie des champs multi-échelles

L'organisation fonctionnelle du réseau neuronal est représentée dans la figure 1.5. Dans cette représentation, l'échelle de temps définit les fonctions physiologiques. Dans le réseau neuronal, il y a deux fonctions physiologiques : l'activité et la plasticité synaptique avec leurs propres échelles de temps, i.e. respectivement millisecondes et secondes. Les mécanismes (1-3) et (5-6) appartiennent au plan-activité et le mécanisme (4) au plan-plasticité synaptique ("court-terme" de l'abscisse temporelle pour LTP/LTD). L'apprentissage et la mémoire appartiennent au plan temporel "long-terme". Ces mécanismes sont intégrés suivant une théorie des champs multi-échelles (formalisme des $S - propagateurs$, 1.5). Chaque bloc-diagramme de la figure 3.4 correspond à l'un des mécanismes de modification de l'afflux calcique vu précédemment :

- P1 et P2 : Pour la libération de neurotransmetteurs (glutamate, GABA) du bouton présynaptique dans la fente synaptique et leur diffusion.
- P3 : Liaison du glutamate aux canaux : AMPA, NMDA, VDCC, liaison du GABA aux récepteurs GABAergiques et couplage dans l'épine dendritique.
- P4 : Intégration/conduction dans l'arbre dendritique (équations de câble).
- P5 : Intégration dendritique/somatique (source).

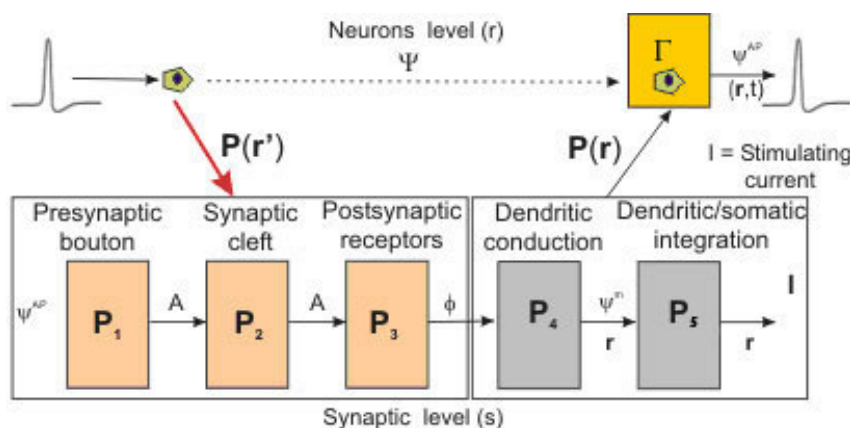


FIGURE 3.4 – Combinaison des mécanismes (opérateurs) en accord avec la théorie des champs multi-échelles.

Pour simuler ce système intégré, nous devons définir sa dynamique. Le diagramme d'opérateur (figure 3.4) est traduit en un graphe orienté de blocs couplés, où chacun d'eux est associé à un système dynamique (équations différentielles) et à un emplacement dans l'espace. La figure 3.5 est le résultat de cette traduction. Tout les blocs sont intégrés suivant la théorie des champs multi-échelles dans l'échelle de temps instantanée : ils correspondent à l'activité de la fonction physiologique. La figure suivante (figure 3.5) représente le même

3.2. Application à l'hippocampe : le circuit local 2 – neurones

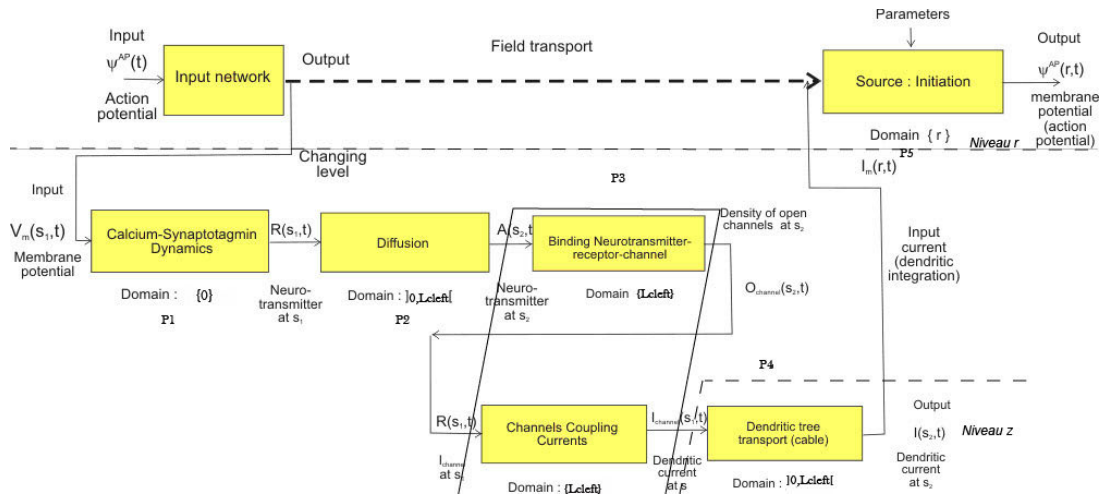


FIGURE 3.5 – Le système intégré du schéma fonctionnel d'activité.

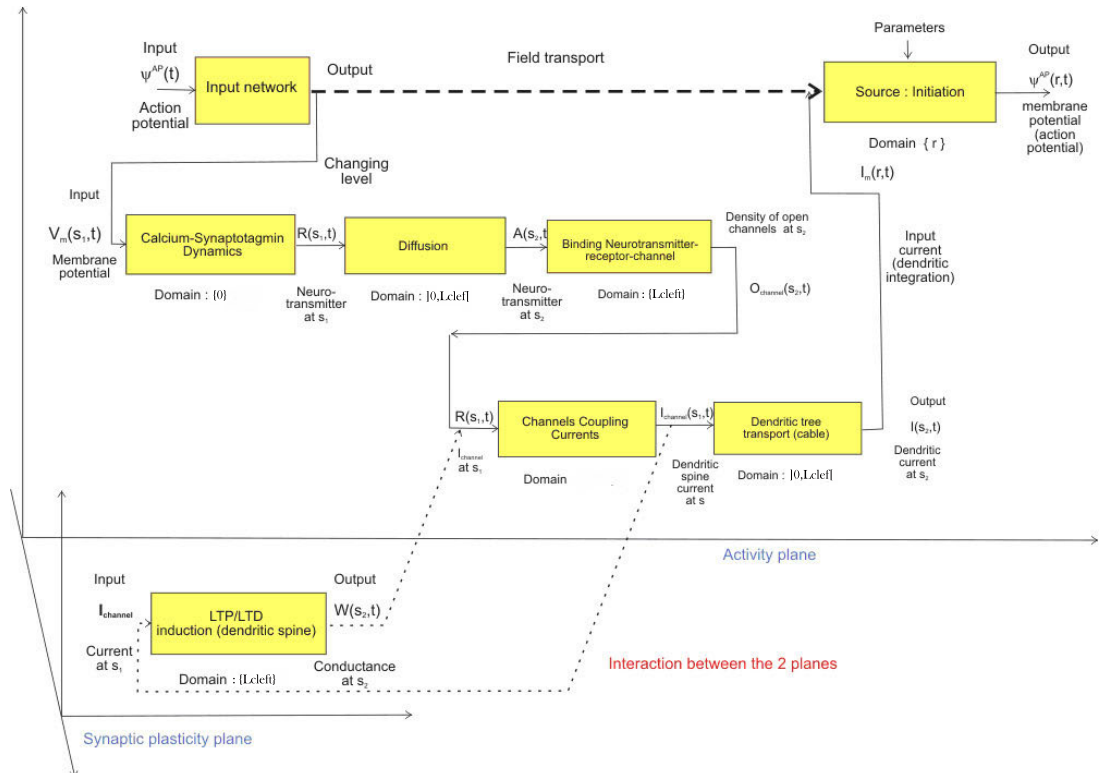


FIGURE 3.6 – Les deux fonctions physiologiques dans les deux échelles de temps avec leurs interrelations.

processus, mais l'échelle de temps supérieure est considérée, i.e. la plasticité synaptique, avec ses interrelations, en ajoutant le courant de calcium et l'induction de la LTP/LTD.

3.2.0.2 Mécanismes dynamiques locaux pour la fonction d'activité physiologique

Nous décrivons ici chaque bloc et ses équations associées. A cet effet, nous avons défini la géométrie des unités de structures (neurones, synapses) en fonction de leurs échelles hiérarchiques :

- Chaque neurone est localisé à une coordonnée r dans le tissu et est associé à un intervalle unique $[0, L_{dend}]$, où 0 est la coordonnée locale du soma et L_{dend} est la longueur de l'équivalent en câble de l'arbre dendritique.
- Chaque synapse est localisée à une coordonnée $z \in [0, L_{dend}]$ le long de l'arbre dendritique. Elle est associée à un unique intervalle $[0, L_{cleft}]$ où L_{cleft} est la longueur de la fente synaptique, le point $s = 0$ est la coordonnée du bouton présynaptique et $s = L_{cleft}$ est la coordonnée du bouton postsynaptique.
- Finalement, on appelle r -neurone le neurone à r , et $z(r)$ -synapse la synapse à $z \in [0, L_{dend}]$ appartenant à l'arbre dendritique du r -neurone. Comme on peut le voir, les boutons présynaptiques et postsynaptiques sont modélisés en tant que points, sans dimensions.

3.2.0.3 Mécanismes dynamiques locaux pour la fonction d'activité neuronale

a- mécanismes présynaptiques(P1) On présente ici, la libération des neurotransmetteurs (glutamate, GABA) du bouton présynaptique dans la fente synaptique.

On note $r \equiv (x_r, y_r)$ les coordonnées du neurone « r -neurone » dans l'espace des neurones. On modélise un mécanisme présynaptique avec un capteur de synaptotagmine qui libère le glutamate et le GABA ($R(s1, t)$) après avoir reçu un potentiel d'action ψ^{AP} . Le modèle est basé sur trois conjectures :

- Bien que le potentiel membranaire issu de l'axone présynaptique soit plus grand qu'un seuil donné, une quantité donnée de neurotransmetteurs est émise dans la fente synaptique. Il est à noter que la concentration de calcium n'est pas prise en compte dans le bouton synaptique.
- Il y a un mécanisme de facilitation : bien qu'il y ait une émission de neurotransmetteurs, la quantité de ceux-ci qui peuvent être effectivement émis subit une légère décroissance ; quand il n'y a pas d'émission, le système revient doucement à sa ligne de base (la quantité initiale).
- La fente est réduite à une dimension, un intervalle entre les membranes pré- et post-synaptique.

La quantité A_0 de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate) libérés par le bouton synaptique associé au r -neurone est modélisée par une fonction seuil dépendante du potentiel d'action :

$$A_0(z(r), t) = \begin{cases} R_f(z(r), t)A_m & \text{if } \psi^{AP}(r, t) > V_{th} \\ 0 & \text{if } \psi^{AP}(r, t) \leq V_{th} \end{cases} \quad (3.1)$$

où :

ψ^{AP} est le potentiel d'action.

V_{th} est le seuil de libération de neurotransmetteur.

A_m est la quantité initiale de neurotransmetteur qui peut être libérée par le bouton présynaptique.

$R_f(z(r), t)$ est la variable de facilitation associé au r -neurone donnée par l'équation :

$$\frac{dR_f(z(r), t)}{dt} = R_p(t)\tau_B(1 - R_f(z(r), t)) \quad (3.2)$$

avec

$$R_p(t) = \begin{cases} \tau_A & \text{if } \psi^{AP}(r, t) > V_{th} \\ 0 & \text{if } \psi^{AP}(r, t) \leq V_{th} \end{cases} \quad (3.3)$$

où :

τ_A est le taux d'augmentation du mécanisme de facilitation.

τ_B est le taux de retour de la quantité initiale qui peut être émise.

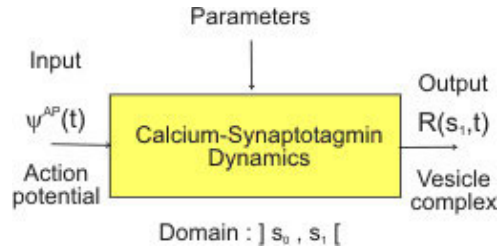


FIGURE 3.7 – Mécanismes présynaptiques

La quantité A_0 de neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA) libérée par le bouton présynaptique associé au $z(r)$ -synapse est modélisée par une fonction seuil dépendante du potentiel d'action :

$$A_0(z(r), t) = \begin{cases} \min(A_m, A_{vmax}A_v(z(r), t)) & \text{if } \psi^{AP}(r, t) > V_{th} \\ 0 & \text{if } \psi^{AP}(r, t) \leq V_{th} \end{cases} \quad (3.4)$$

où :

A_{vmax} est le coefficient anti-facilitation.

$A_v(z(r), t)$ est la variable anti-facilitation associée au r -neurone, donnée par l'équation :

$$\frac{dA_v(z(r), t)}{dt} = -\frac{1}{A_{max}}A_0(z(r), t) + \tau_R(1 - A_v(z(r), t)) \quad (3.5)$$

où :

τ_R est le taux de retour à l'état initial.

b-Diffusion dans la fente synaptique (P2) On présente ici (figure 3.8) la diffusion des neurotransmetteurs (glutamate, GABA) dans la fente synaptique du $z(r)$ -synapse à partir du point de libération (0) jusqu'au point de liaison sur le neurone postsynaptique (L_{cleft}). La modélisation de la diffusion des neurotransmetteurs est basée sur trois conjectures [32] :

- Bien que le potentiel membranaire venant de l'axone présynaptique soit plus grand qu'un seuil donné, une quantité donnée de neurotransmetteurs est émise dans la fente synaptique. Il est à noter que la concentration de calcium n'est pas prise en compte dans le bouton synaptique.
- Il y a un mécanisme de facilitation : bien qu'il y ait une émission de neurotransmetteurs, la quantité de ceux-ci qui peuvent être effectivement émis décroît légèrement ; quand il n'y a pas d'émission, le système revient doucement à sa quantité initiale de neurotransmetteurs.
- La fente est réduite à une dimension, un intervalle entre les membranes pré et postsynaptique.

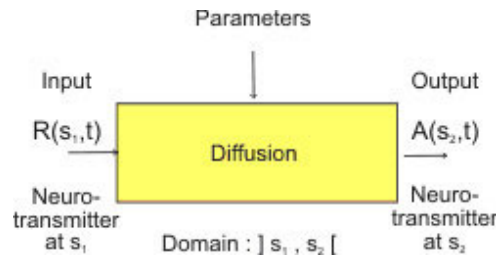


FIGURE 3.8 – Diffusions des neurotransmetteurs

Initialement, la quantité de neurotransmetteurs dans la fente et sur la membrane postsynaptique est donnée par :

$$A_{cleft}(z(r), s, 0) = A_{init} \quad (3.6)$$

L'équation qui décrit la variations de A_{cleft} est une équation de diffusion :

$$\frac{\partial A_{cleft}}{\partial t}(z(r), s, t) = D_{cleft} \frac{\partial^2 A_{cleft}}{\partial s^2}(z(r), s, t) - p A_{cleft}(z(r), s, t) \quad (3.7)$$

Avec deux conditions aux limites pour la fente synaptique unidimensionnelle de coordonnées $s \in [0, L_{cleft}]$. La première condition aux limites :

$$\frac{\partial A_{cleft}}{\partial s}(z(r), 0, t) = 0.1(A_{cleft}(z(r), 0, t) - A_0(z(r), t)) \quad (3.8)$$

décrit l'émission de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

La seconde condition aux limites :

$$\frac{\partial A_{cleft}}{\partial s}(z(r), L_{cleft}, t) = -\tau_L A_{cleft}(z(r), L_{cleft}, t) \quad (3.9)$$

représente la capture de neurotransmetteurs où :

$A_0(z(r), t)$ est la quantité de neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique (mécanisme P1 dans le paragraphe a).

L_{cleft} est la largeur de la fente synaptique.

D_{cleft} est le coefficient de diffusion des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

p est le coefficient de perte des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

A_{init} est la quantité initiale de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

c-Liaison du glutamate aux canaux et modification du courant ionique correspondant (P3) Récepteur AMPA (AMPA_r) : AMPA_r est à la fois un récepteur de glutamates et un canal à cations et est composé de 4 types de sous-unités. En réponse à l'activation par le glutamate, la conformation de l'AMPA_r change. Cette structure dynamique peut être mimée par un modèle cinétique. Nous avons choisi le modèle cinétique proposé dans [93] qui nous permet de calculer $O_{AMPA}(z(r))$, c'est-à-dire la proportion du canal AMPA ouvert à un instant donné.

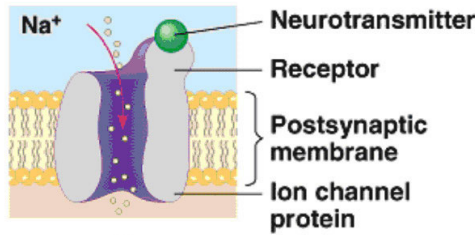


FIGURE 3.9 – Représentation des récepteurs aux neurotransmetteurs

Le récepteur (figure 3.9) change sa conformation moléculaire après sa liaison au glutamate. Ainsi le canal s'ouvre et les ions traversent la membrane. En entrée, on a donc la concentration de glutamate à chaque point de la synapse, et en sortie on récupère le courant (figure 3.10).

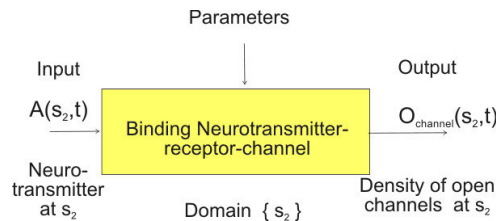


FIGURE 3.10 – Modélisation des récepteurs aux neurotransmetteurs

Le courant AMPA est calculé grâce à l'équation :

$$I_{AMPA}(z(r), t) = n_{AMPA} g_{AMPA}(z(r), t) O_{AMPA}(z(r), t) (V_m(z(r), t) - V_{AMPA}) \quad (3.10)$$

où :

$V_m(z(r))$ est le potentiel de membrane dans l'épine dendritique (en mV), avec $z(r) \in [0, L_n]$.

n_{AMPA} est le nombre de récepteurs AMPA présents dans la membrane de l'arbre dendritique (choisi entre 0 et 30).

V_{AMPA} est le potentiel au repos du courant AMPA, égal à $0mV$.

$g_{AMPA}(z(r), t)$ est la conductance maximale de AMPA, initialement égale à $0.2nS$.

Le récepteur NMDA (NMDAr) : NMDAr est également un récepteur ionotropique qui est activé par le glutamate et la glycine pour une ouverture efficace du canal. Comme l'AMPA, la dynamique des changements de conformations peut être décrite par une approche cinétique. Le modèle choisi provient des travaux présentés dans [93] et permet de calculer $O_{NMDA}(t)$, la proportion de canal NMDA ouvert. Ce récepteur doit aussi être vu comme un détecteur de dépolarisation de la membrane avec le déblocage de Mg^{2+} et la transmission synaptique. Ce mécanisme électrophysiologique a été modélisé dans [54] avec la fonction suivante :

$$\phi_{Mg}(V_m(z(r), t)) = \frac{1}{1 + \frac{[Mg^{2+}]}{K_0} e^{\frac{-2\delta F V_m(z(r), t)}{RT}}} \quad (3.11)$$

Le récepteur NMDA est bloqué par l'ion Mg^{2+} quand le potentiel de la membrane de l'arbre dendritique est proche de son potentiel de repos. Lorsque ce potentiel est moins négatif ou plus positif, l'affinité entre l'ion Mg^{2+} et son site de liaison décroît permettant le passage du courant ionique si NMDAr est ouvert. Une dépolarisation de la membrane peut avoir lieu dans le cas d'une activation d'AMPA et débloquent ainsi l'ion Mg^{2+} . Le courant NMDA est calculé grâce à l'équation :

$$I_{NMDA}(z(r), t) = \phi_{Mg}(V_m(z(r), t)) n_{NMDA} \bar{g}_{NMDA} O_{NMDA}(z(r), t) (V_m(z(r), t) - V_{NMDA}) \quad (3.12)$$

où :

$$g(t) = g_1 + \frac{g_2 - g_1}{1 + e^{\alpha V_m(z(r), t)}} \quad (3.13)$$

$V_m(z(r), t)$ est le potentiel membranaire de l'épine dendritique (calcul de P4, dans le paragraphe d).

V_{NMDA} est le potentiel au repos du courant NMDA, égal à $-0.7mV$.

n_{NMDA} est le nombre de récepteurs NMDA présents dans la membrane de l'arbre dendritique (choisi entre 0 et 50).

$[Mg^{2+}]_0$ est la concentration de magnésium dans la solution extérieure, égal à $1000\mu M$.

K_0 est IC_{50} à $0mV$ égal à $1000\mu M$.

δ est la distance électrique entre le site d'attachement du magnésium et l'extérieur de la membrane, égal à 0.8.

g_1 est la plus faible conductance, égale à $40pS$.

g_2 est la plus haute conductance, égale à $247pS$.

α est la pente de la transition de voltage de g_1 à g_2 , égale à 0.01.

Les canaux calciques voltage dépendant (VDCCs) : Le canal calcique voltage dépendant (VDCC) est normalement fermé lorsque le potentiel membranaire est au repos mais est activé ou ouvert lors de la dépolarisation de la membrane. On se réfère aux travaux [53] dans lesquels les auteurs ont considéré les 3 principaux types de canaux calciques voltage dépendant notés T, N et L. Ils ont aussi utilisé une description basée sur une cinétique Hodgkin-Huxley avec des variables de canaux classiques, m pour l'activation et h pour l'inactivation. L'équation caractérisant le courant total provoqué par l'activation des différents types de VDCC est :

$$I_{VDCCs}(z(r), t) = I_L(z(r), t) + I_N(z(r), t) + I_T(z(r), t) \quad (3.14)$$

où :

$$I_L(z(r), t) = n_L \bar{g}_L m_L^2(t) \sigma_m(t) V_m(z(r), t) \quad (3.15)$$

$$I_N(z(r), t) = n_N \bar{g}_N m_N^2(t) h_N(t) \sigma_m(t) V_m(z(r), t) \quad (3.16)$$

$$I_T(z(r), t) = n_T \bar{g}_T m_T^2(t) h_T(t) \sigma_m(t) V_m(z(r), t) \quad (3.17)$$

pour respectivement les types de canaux L, N et T, avec :

$$\sigma_m(t) = \frac{1 - \frac{Ca(t)}{[Ca]_0} e^{2FV_m(z(r), t)/RT}}{1 - e^{2FV_m(z(r), t)/RT}} \quad (3.18)$$

d-Intégration dans l'arbre dendritique (équations de câble - P4) L'arbre dendritique est supposé être un câble unique de longueur L_{dend} . La coordonnée z le long de l'arbre est définie dans l'intervalle $[0, L_{dend}]$ ainsi $z \in [0, L_{dend}]$ et le soma est supposé être au point 0. Le modèle est donc basé sur une équations de câble. La variable d'état est le potentiel membranaire $V_m(z(r), t)$ le long de l'arbre dendritique associé au neurone présent à la position r (appelé r -neurone) dans l'espace des neurones[30].

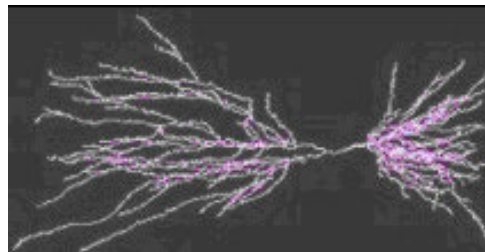


FIGURE 3.11 – L'arbre dendritique

$V_m(r, z, t) \equiv V_m(z(r), t)$ est donné en chaque point r du plan neuronal pour z dans $[0, L_{dend}]$ par : pour $t = 0$:

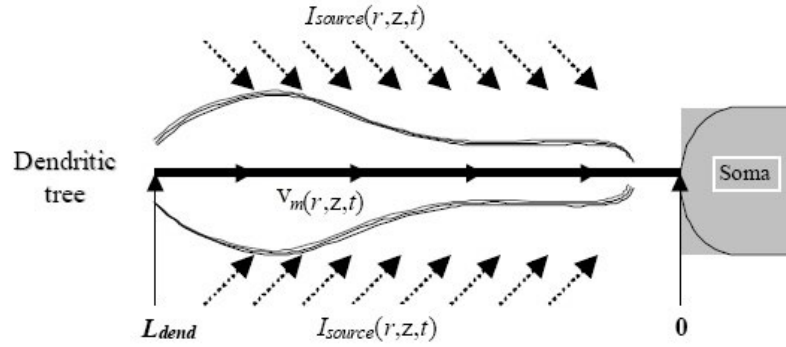


FIGURE 3.12 – Sommaton du courant le long de l'arbre

$V_m(r, z, 0) = V_{rest}$
 et pour $t \geq 0$:

$$R_m(z)C_m(z)\frac{\partial V_m}{\partial t}(r, z, t) = \lambda(z)\frac{\partial^2 V_m}{\partial z^2} - (V_m(r, z, 0) - V_{rest}) + R_m(z)I_{source}(r, z, t) \quad (3.19)$$

où :

t est le temps courant (en ms).

V_{rest} est le potentiel au repos (en mV).

I_{source} représente le courant postsynaptique le long du câble (en mA/cm^2).

R_m et C_m sont respectivement la résistance (en ohm/cm^2) et la capacité (en mF/cm^2) membranaire.

$\lambda(z) = \frac{a(z)R_m(z)}{2R_i}$ est le coefficient de diffusion du câble.

a est le rayon du câble à chaque point z (en cm).

R_i est la résistance du cytoplasme (en $ohm.cm$).

Les conditions aux limites sont :

– le flux entrant vers le soma est représenté par :

$$\frac{\partial V_m}{\partial t}(r, 0, t) = \alpha_0(V_m(r, 0, t) - V_{rest}) \quad (3.20)$$

avec $\alpha_0 \geq 0$

– La perte de potentiel à travers les limites est donnée par :

$$\frac{\partial V_m}{\partial t}(r, L_{dend}, t) = -\alpha_L(V_m(r, L_{dend}, t) - V_{rest}) \quad (3.21)$$

avec $\alpha_L \geq 0$

e-Intégration dans le soma et initiation du potentiel d'action : source de l'équation de champs pour le potentiel d'action(P5) On suppose qu'il n'y a pas de diffusion de potentiel dans le tissu nerveux. L'équation neuronale de champs, qui nous donne la valeur du potentiel membranaire à chaque point r dans Ω (Ω est l'espace du

cône axonique) est réduite à l'équation du potentiel membranaire du cône axonique à chaque point de Ω .

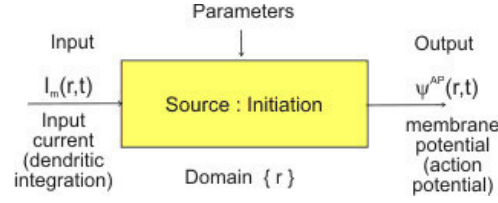


FIGURE 3.13 – diagramme E/S de la source du potentiel d'action utilisant les équations d'Hodgkin-Huxley.

Initialement, le potentiel membranaire au niveau repos : $\psi^{AP}(r, 0) = V_{rest}$ où V_{rest} est le potentiel au repos en mV .

Utilisant le modèle de Hodgkin-Huxley, le potentiel de la membrane du cône axonique $\psi^{AP}(r, t)$ à la position r en Ω et à l'instant $t \geq 0$ est donné par :

$$\frac{d\psi^{AP}}{dt}(r, t) = \frac{1}{C_m}(g_{na}(\psi^{AP})(V_{na} - \psi^{AP}) + g_k(\psi^{AP})(V_k - \psi^{AP}) + g_l(V_l - \psi^{AP}) + I_{in}(r, t)) \quad (3.22)$$

où :

V_{ion} est le potentiel de Nernst pour un ion donné (Na, K, leak).

g_{ion} est l'augmentation de la conductance relativement à son niveau au repos pour un niveau donné d'ion (Na, K, leak).

I_{in} est la somme de tous les courants venant de l'arbre dendritique associé, avec $I_{in}(r, t) = gV_m(r, 0, t)$ où $V_m(r, 0, t)$ est le potentiel membranaire dans l'arbre dendritique à proximité du soma (coordonnée local 0).

3.2.0.4 Mécanismes dynamiques locaux de la fonction physiologique de plasticité synaptique

a-Modification du courant de calcium dans l'épine dendritique Le modèle de concentration de calcium intracellulaire, basé sur une seule équation différentielle, suppose qu'il y a une concentration de base (état de repos) du calcium intracellulaire. Parce que ce modèle est simplifié et que le bouton présynaptique est réduit à un point, il n'y a ni tampon, ni recapture, ni diffusion. Tout ces mécanismes sont dans un terme "retour à l'état de repos" dans l'équation de concentration du calcium. La concentration de calcium augmente avec l'ouverture des canaux VDCC, AMPA et NMDA et la dépolarisation membranaire. Mais si 100% des ions qui passent par le canal sont des ions Ca^{2+} , ce n'est pas le cas pour les canaux AMPA et NMDA. En définissant $Ca^{2+}(t)$ comme la concentration de calcium intracellulaire en μM , les dynamiques de la concentration de calcium sont données par :

$$\frac{\partial C_{Ca^{2+}}}{\partial t}(z(r), t) = \frac{1}{\tau_{Ca}}(C_0 - C_{Ca^{2+}}) - r_{Ca}(P_{fNMDA}I_{NMDA}(t) + P_{fAMPA}I_{AMPA}(t) + I_{VDCCs}(t)) \quad (3.23)$$

où :

$\tau_{Ca}=200ms$ (bonne valeur : $\tau_{Ca} = 80ms$) est le taux de retour à l'état de repos.

$C_0=0.1\mu M$ est la concentration d'équilibre du calcium à l'état repos.

r_{Ca} est un facteur de proportionnalité.

$P_{fAMPA}=1\%$ et $P_{fNMDA}=5\%$ représentent la proportion du courant de calcium pour les courants AMPA et NMDA.

I_{VDCCs} , I_{AMPA} and I_{NMDA} sont les courants VDCC, AMPA et NMDA calculés précédemment.

b-Induction de la LTP/LTD La dépression à long terme (LTD) est l'affaiblissement de la synapse qui peut durer de plusieurs heures à quelques jours. Cela résulte soit d'une forte stimulation synaptique (comme dans les cellules de Purkinje dans le cervelet) soit d'un affaiblissement synaptique persistant (comme dans l'hippocampe). La potentialisation à long terme (LTP) est le processus inverse. La LTP est considérée comme résultant de changements dans la densité des récepteurs postsynaptiques, bien que des modifications dans la libération de neurotransmetteurs du neurone présynaptique puissent avoir une influence. La LTP et la LTD sont les deux formes majeures de la plasticité synaptique des afférents glutamatergiques des neurones pyramidaux de la région CA1. Elles sont déclenchées par une élévation de la concentration de calcium dans le milieu intracellulaire postsynaptique. Parmi les nombreux modèles mathématiques décrivant la LTP/LTD nous avons choisi une adaptation du modèle de plasticité synaptique présenté par Abarbanel[1].

3.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons transformé le modèle de communication neuronale entre un neurone pré-synaptique (interneurone) et un neurone post-synaptique (un neurone pyramidal) en plusieurs mécanismes sous-jacents. En conformité avec l'approche multi-échelles de la MTIP, nous pouvons remarquer que ces différents mécanismes sous-jacents font partie de différentes échelles de temps et d'espace, et sans un formalisme comme la MTIP, leur intégration en un seul modèle serait difficile voire impossible. Nous verrons dans le chapitre suivant comment ces différents modèles dit simples vont pouvoir être regroupés en un modèle intégré et implémenté informatiquement en vue de simulations.

Chapitre 4

Physiomatica

Développée par Gilbert Chauvet, la MTIP (Mathematical Theory of Integrative Physiology) est aujourd'hui le seul outil conceptuel physico-mathématique fournissant un cadre théorique qui permet de modéliser et de simuler des fonctions physiologiques de nature différente couplées et intégrées sur des échelles spatio-temporelles hétérogènes. Ainsi - et contrairement aux modèles de fonctions physiologiques habituellement développés pour un seul niveau hiérarchique -, en conjuguant la MTIP avec l'outil *PhysioMatica*TM, il est désormais possible de modéliser et de simuler les fonctions physiologiques d'un système biologique sain ou pathologique ainsi que les effets de molécules sur les différents niveaux hiérarchiques.

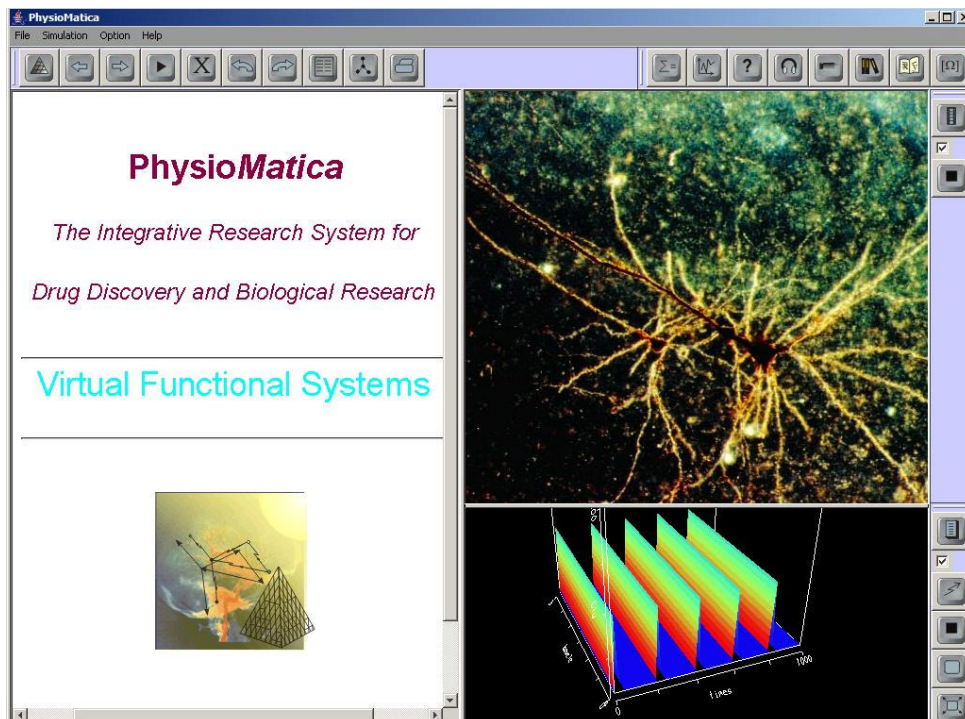


FIGURE 4.1 – Physiomatica.

Mis au point au sein de *VFS – bio*TM lors de cette thèse, *PhysioMatica*TM se com-

pose d'un noyau de simulation et d'une base de modèles décrivant les interactions fonctionnelles sur différents niveaux hiérarchiques (la structure, l'organe, le tissu, la cellule, la molécule) ainsi que d'un module de contrôle et d'affichage des résultats des simulations. *PhysioMaticaTM* et sa méthode associée pour transformer les données expérimentales en données simulables permettent :

- De modéliser et de simuler les effets des agents chimiques sur les niveaux hiérarchiques des fonctions physiologiques.
- De comprendre les mécanismes fins des processus physiologiques grâce à la simulation de leurs couplages.
- D'aider à la recherche de nouvelles molécules.

PhysioMaticaTM donne en particulier la possibilité :

- De tester la toxicité d'une molécule industrielle sur les différents processus physiologiques potentiellement impliqués.
- De réduire le temps de recherche de familles de molécules en simulant l'activité et l'effet de ces molécules sur les fonctions physiologiques étudiées.
- D'optimiser le choix de la molécule active en proposant les constantes cinétiques répondant à l'effet souhaité.
- De limiter la part laissée au hasard tout comme le nombre de tests de molécules virtuelles.
- De diminuer le nombre de tests effectués sur les animaux.

4.1 Fonctionnalités

L'application *PhysioMaticaTM* permet :

- Le chargement de modèles de simulations.
- La navigation grâce à l'affichage de pages HTML des descriptions des modèles présents.
- Le paramétrage du modèle chargé.
- Le lancement des simulations.
- L'affichage des résultats.
- La comparaison de résultats de plusieurs simulations.
- L'enregistrement des résultats numérique et des courbes sur le poste client.

4.2 Architecture et structure

PhysioMaticaTM est une application client/serveur composée d'un noyau de calcul présent sur un serveur d'application et d'une interface graphique présente sur la machine client pour charger et lancer les simulations et pour afficher les résultats. La communication entre le client et le serveur se fait par sockets. A chaque fois qu'un client distant lance l'interface graphique, une connexion est créée entre cette application et le noyau de calcul distant.

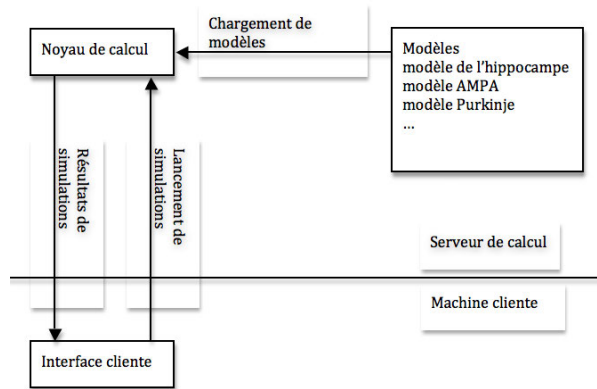


FIGURE 4.2 – Schéma fonctionnel de *PhysioMatica*TM.

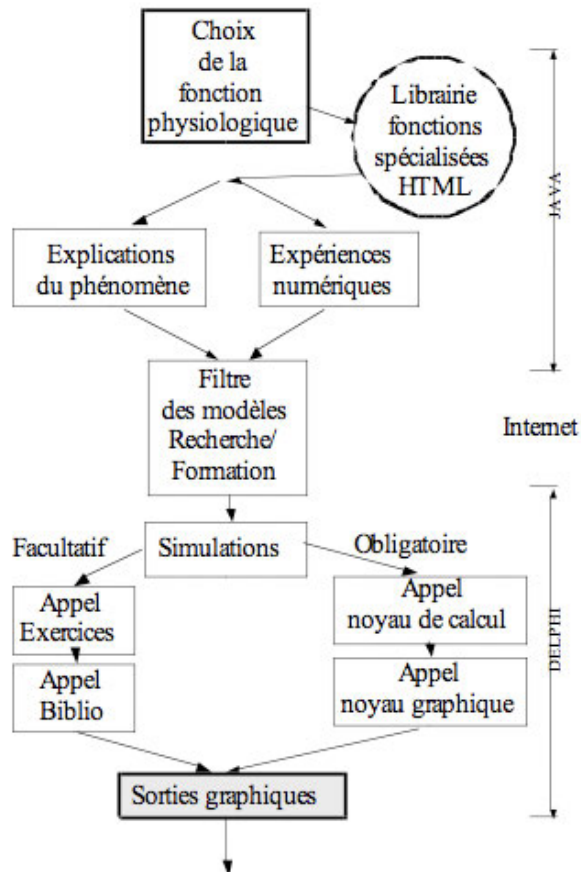


FIGURE 4.3 – Architecture de *PhysioMatica*TM.

4.2.1 Noyau de calcul

Le noyau de calcul et un exécutable implémenté en langage Delphi permettent l'exécution des simulations lancées par l'utilisateur. Le serveur d'application contient, en plus du noyau de calcul, les fichiers implémentant les modèles simples et intégrés, décrits en format XML, des différents modèles physiologiques que l'interface cliente peut exploiter à travers le noyau de calcul.

4.2.2 Interface graphique

L'interface graphique est une application cliente permettant à un utilisateur sur un poste distant de :

- Charger des simulations de modèles physiologiques présents sur le serveur d'application.
- Lancer des simulations.
- Visualiser les résultats des simulations grâce à la bibliothèque VisAD.
- Afficher la description sous forme de pages HTML pour chaque modèle chargé.
- Afficher la structure des modèles chargés sous forme de graphes hiérarchiques grâce à la bibliothèque PREFUSE.

4.2.2.1 PREFUSE

PREFUSE, <http://www.prefuse.org>, est une librairie Java de visualisation de graphes interactifs reposant sur Java2D pour le rendu. Très souple dans sa conception, elle permet de réaliser des applications ou des applets Java présentant des graphes animés et interactifs avec des données, et pour lesquels on peut en définir précisément l'aspect et le comportement.

Nous avons utilisé cette bibliothèque pour visualiser nos modèles physiologique intégré (O-FBS et D-FBS) sous la forme de graphes hiérarchiques[10]. Cette librairie nous permet de représenter et de visualiser la structure de nos modèles d'une façon claire et de charger chaque modèle simple constituant notre modèle intégré par un simple clique. Chaque modèle est représenté par un noeud du graphe et les arrêtes orientées représentent le flux de données entre les modèles.

4.2.2.2 VISAD

VisAD, <http://www.ssec.wisc.edu/~billh/visad.html>, est l'acronyme de "Visualization for Algorithm Development". Développée par le Space Science and Engineering Center (SSEC) de l'université du Wisconsin-Madison cette librairie java libre sert à la visualisation et à l'analyse interactive et collaborative de données numériques. Elle combine un modèle de données flexible et une collection d'objets distribués (via Java RMI) pour le partage de données, leur visualisation et l'interfaçage entre différentes sources de données et différents ordinateurs. Cette bibliothèque combine :

- L'utilisation d'une plate-forme java indépendante et un support de partage de données et de collaborations en temps réel entre utilisateurs. Le support pour le calcul

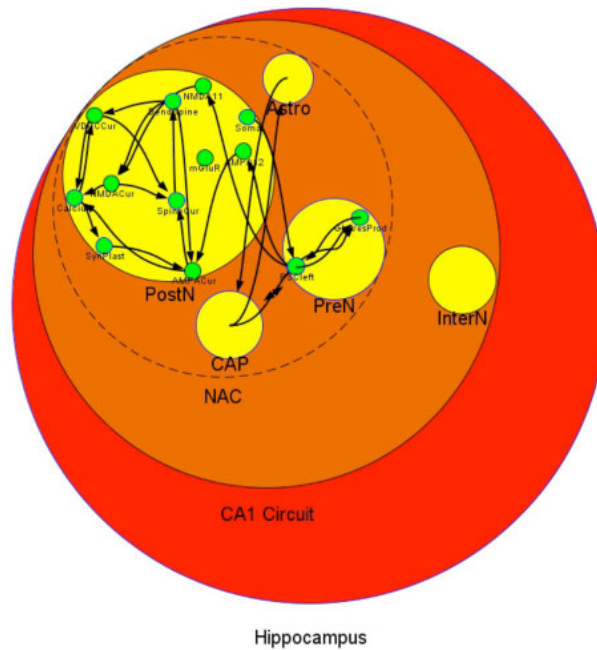


FIGURE 4.4 – Exemple d’un modèle intégré sous forme de graphe hiérarchique généré avec PREFUSE dans *PhysioMatica*TM.

partagé est intégré au niveau le plus bas du système en utilisant les objets distribués avec Java RMI.

- Un modèle mathématique général de données qui peut théoriquement s’adapter à toutes les données numériques, qui supportent le partage de données entre différents utilisateurs, différentes sources de données et différentes disciplines scientifiques. VisAD permet un accès transparent aux données indépendamment du format et du lieu de stockage (i.e. mémoire, disque dur local ou distant). Le modèle de données a été adapté entre autre à netCDF, HDF-5, FITS, HDF-EOS, McIDAS, Vis5D, GIF, JPEG, TIFF, QuickTime, ASCII.
- Un modèle d’affichage général qui supporte la 3-D interactive, la fusion de données, les vues multiples sur les données, la collaboration et réalité virtuelle. Le modèle d’affichage a été adapté aux bibliothèques Java3D et Java2D et a été utilisé dans un visualiseur de réalité virtuelle du type ImmersaDesk.
- L’analyse de données et le calcul intégré avec la visualisation pour permettre ainsi d’autres modes d’interactions complexes.
- Le support de deux communautés distinctes : les développeurs qui créent des systèmes basés sur VisAD et les utilisateurs de ses systèmes. VisAD a été conçu pour supporter un large éventail d’interfaces utilisateurs, allant d’une simple applet de navigation de données jusqu’à des applications complexes qui permettent à des groupes de scientifiques de collaborer dans le développement d’algorithmes d’analyses de données.

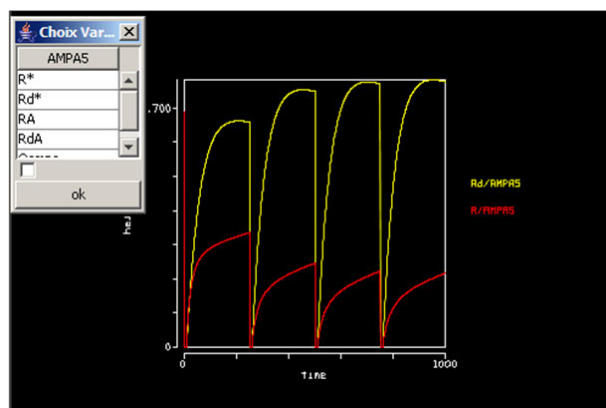


FIGURE 4.5 – Exemple de comparaison de courbe avec VisAD dans *PhysioMatica*TM.

4.3 Les différents niveaux de modélisation

Les outils que nous avons développés (présentés en annexe) ainsi que les bibliothèques utilisées permettent une implémentation informatique facile des modèles élémentaires dont nous avons besoin pour notre travail sur l'hippocampe.

4.3.1 Modèle élémentaire

Un modèle élémentaire est un système dynamique modélisant une fonction physiologique élémentaire comme par exemple la diffusion de neurotransmetteurs qui peut être décrite par une équation de diffusion. Il est défini par :

- Ses paramètres (association d'un nom, d'une valeur et d'une unité de mesure).
- Ses variables d'état (association d'un nom, d'une valeur initiale et d'une unité de mesure).
- Ses équations d'état, qui peuvent être des formules explicites (équations algébriques), des équations différentielles ordinaires explicites, des équations aux dérivées partielles, des équations avec délais.

Il est aussi possible de définir des fonctions locales (fonctions utilisées dans les équations d'état) et des paramètres de simulation qui seront peu modifiés par la suite (typiquement : le pas de résolution en temps lié à l'échelle de temps du système dynamique, la méthode de résolution des équations différentielles s'il y en a).

4.3.2 Modèle local

Un modèle local décrit la dynamique d'une sous-structure en un point de l'espace. Un modèle local est fait d'un assemblage de modèles élémentaires (ou à la limite d'un seul modèle élémentaire) dont la description complète nécessite les éléments suivants :

- une liste d'entrées : chaque entrée correspondra à un paramètre de l'un des modèles élémentaires (via une connexion, voir plus loin).
- une liste de sorties : chaque sortie correspondra à une variable d'état de l'un des modèles élémentaires (via une connexion).

- une liste d’instances de modèles élémentaires : chaque instance est définie par son modèle élémentaire, un nom (identifiant) unique, un pas de temps pour la résolution et une documentation éventuelle.
- une liste de connexions entre modèles élémentaires : une connexion permet de connecter une variable d’état d’une instance de modèle élémentaire à un paramètre d’une autre instance de modèle élémentaire (le paramètre devient égal à la variable d’état).

4.3.2.1 Exemple

Considérons le modèle local de la figure 4.6 (il ne représente aucune fonction physiologique et n’est qu’un exemple).

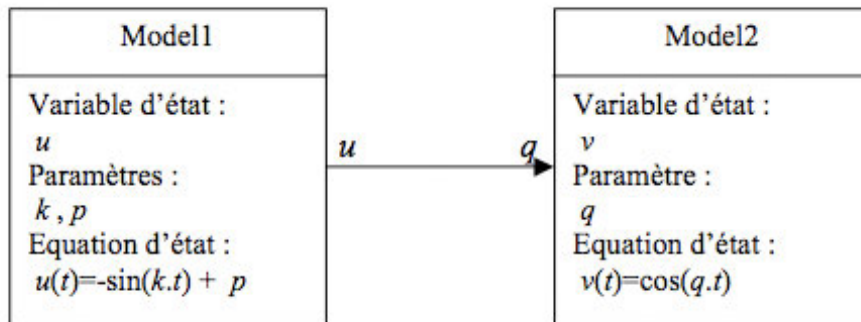


FIGURE 4.6 – Exemple de modèle local.

On a deux systèmes dynamiques, dont le paramètre q du 2^{ème} modèle est égal à la variable d’état u du 1^{ère} modèle. Mathématiquement, le système s’écrit :

$$u(t) = -\sin(k.t) + p \tag{4.1}$$

$$v(t) = \cos(u(t).t) \text{ pour } t > 0 \tag{4.2}$$

En supposant que p est l’entrée du modèle local et v sa sortie, sa description au format XML est :

```

<LOCALMODEL name="exemple_local">
  <COMMENTS>un exemple</COMMENTS>
  <INPUT name="p"/>
  <OUTPUT name="v"/>
  <BASEMODEL class="Model1" name="model1" timestep="0,005" html="None" />
  <BASEMODEL class="Model2" name="model2" timestep="0,01" html="None" />
  <CONNECT stateVar="p" parameter="model1.p" />
  <CONNECT stateVar="model1.u" parameter="model2.q" />
  <CONNECT stateVar="model2.v" parameter="v" />
</LOCALMODEL>

```

FIGURE 4.7 – Implémentation du modèle local de la figure 4.6.

4.3.3 Modèle intégré

Un modèle intégré permet de décrire grâce à un formalisme continu en espace tout système à plusieurs niveaux de structures et à plusieurs échelles en espace et en temps. Selon le formalisme de Gilbert Chauvet et de sa théorie des Champs, tout système physiologique peut être modélisé par un ensemble de variables de champ. La description du modèle intégré doit donc être faite selon 2 points de vues : son organisation structurelle et topologique d'une part, sa dynamique d'autre part.

4.3.3.1 Organisation structurelle et topologique du système

- Une liste de structures, chaque structure possédant les propriétés suivantes :
 - Son nom (identifiant unique).
 - Sa dimension d'espace (1D, 2D, 3D).
 - Sa géométrie : forme (droite, polygone, cercle...) et taille (longueur, largeur...).
 - Une liste de régions, chaque région possédant les propriétés suivantes :
 - Un nom et une frontière à l'intérieur de la forme géométrique de la structure.
 - Une liste de densités de structures sur cette région.
- Une liste de connexions, chaque connexion possédant les propriétés suivantes :
 - Une région et une structure source.
 - Une région et une structure puits.
 - La densité de connectivité entre la source et le puits.

Selon ce formalisme toute structure est constituée d'un ensemble de densités de sous-structures. Les régions sont là pour faciliter l'entrée de l'information et optimiser la mémoire nécessaire pour représenter cette information. Une structure qui ne possède pas de densité de sous-structures est au plus bas niveau hiérarchique. C'est par exemple la structure "synapse" représentée comme un point, la structure "neurone" contenant une densité de "synapses" et la structure tissu contenant une densité de "neurones" (voir figure 4.8).

4.3.3.2 Dynamique du système

- Une liste de modèles locaux, chaque modèle local étant décrit selon les modalités du paragraphe précédent.
- Une liste de variables de champ, chaque variable de champ possédant les propriétés suivantes :
 - Son nom (identifiant unique).
 - Une structure source, associée à un modèle local.
 - La présence ou non d'un terme de diffusion.
 - Une liste d'interactions avec une structure puits, chaque interaction étant définie par :
 - La structure puits et son intégrateur (qui peut être un modèle local).
 - La liste des sous-structures par lesquelles l'interaction se propage (associant sous-structure, modèle local, entrée de ce modèle, sortie de ce modèle).
 - Une liste éventuelle de connections (interactions simples) entre modèles locaux de structures différentes.

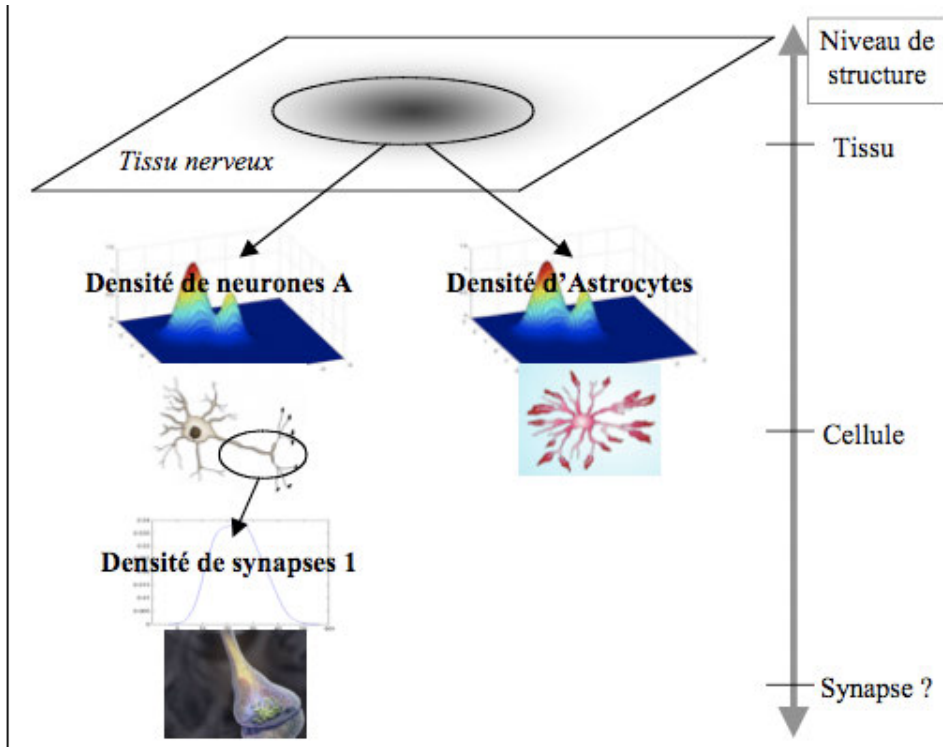


FIGURE 4.8 – Exemple de structure : le tissu nerveux.

4.4 Méthode de simulation du modèle intégré

Le modèle intégré est simulé avec une approche événementielle. Chaque modèle élémentaire M_i est discrétisé en temps selon son propre pas en temps h_i par une des méthodes présentée ci-dessous. Un évènement E_i consiste alors à résoudre le modèle M_i , puis à ajouter $(t + h_i, M_i)$ dans la pile des évènements gérés par le système de résolution dans lequel t est l'instant courant. Le pas de résolution h_i dépend de la vitesse de la dynamique de M_i : un système lent aura un pas de résolution plus grand que celui d'un système rapide. Le système lent sera donc résolu moins fréquemment que le système rapide. L'approche événementielle permet donc de résoudre chaque modèle élémentaire selon son échelle de temps (i.e. selon la vitesse de sa dynamique), ce qui permet d'accélérer d'une manière importante la résolution. Les deux paragraphes suivants présentent les méthodes de discrétisation utilisées pour les modèles élémentaires définis par des équations différentielles ordinaires (systèmes AMPA, NMDA, GABA, etc.) et pour l'équation de diffusion du potentiel dans l'arbre dendritique.

4.4.1 Résolution des systèmes d'équations différentielles

La plupart des modèles à résoudre sont des systèmes d'équations différentielles ordinaires explicites d'ordre 1 et de dimension $n > 1$:

$$\frac{d\vec{x}}{dt}(t) = \vec{f}(\vec{x}(t), t) \text{ pour } t \geq 0 \quad (4.3)$$

avec $\vec{x}(t = 0) = \vec{x}_0$ vecteur réel

où

\vec{f} est une fonction vectorielle de dimension n de $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^+$ dans \mathbb{R}^n connue et ayant des propriétés telles que l'équation admet une solution unique,

\vec{x}_0 est un vecteur de \mathbb{R}^n connu,

\vec{x} est une fonction vectorielle de dimension n de \mathbb{R}^* dans \mathbb{R}^n solution du problème, dont il s'agit de calculer une approximation numérique.

En notant $\vec{x}(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_i(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}$ et $\vec{f} = \begin{pmatrix} f_1 \\ \vdots \\ f_i \\ \vdots \\ f_n \end{pmatrix}$, l'équation (4.3) se présente sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt}(t) = f_1(x_1(t), \dots, x_n(t), t) \\ \vdots \\ \frac{dx_i}{dt}(t) = f_i(x_1(t), \dots, x_n(t), t) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt}(t) = f_n(x_1(t), \dots, x_n(t), t) \end{cases} \text{ avec } \begin{cases} x_1(t = 0) = x_{1,0} \\ \vdots \\ x_i(t = 0) = x_{i,0} \\ \vdots \\ x_n(t = 0) = x_{n,0} \end{cases} \text{ réels connus.}$$

La résolution numérique de ces équations a été faite par les méthodes de Runge-Kutta d'ordre 2 ou d'ordre 4. En notant h le pas de résolution en temps, on définit $t_k = t_0 + k h$ pour $k=0,1,2,\dots$ comme étant les instants de résolution numérique (t_0 est l'instant initial, nul dans notre cas). Le vecteur \vec{x}_k est alors l'approximation de $\vec{x}_k(t)$ calculée par l'une des méthodes suivantes.

- la méthode de Runge-Kutta d'ordre 2 s'écrit :

pour $k \geq 0$,

$$\vec{k}_1 = h \vec{f}(\vec{x}_k, t_k) ;$$

$$\vec{k}_2 = h \vec{f}(\vec{x}_k + \vec{k}_1, t_k + h) ;$$

$$\vec{x}_{k+1} = \vec{x}_k + \frac{1}{2} [\vec{k}_1 + \vec{k}_2] ;$$

- la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 s'écrit :

pour $k \geq 0$,

$$\vec{k}_1 = h \vec{f}(\vec{x}_k, t_k) ;$$

$$\vec{k}_2 = h \vec{f}\left(\vec{x}_k + \frac{1}{2}\vec{k}_1, t_k + \frac{h}{2}\right) ;$$

$$\vec{k}_3 = h \vec{f}\left(\vec{x}_k + \frac{1}{2}\vec{k}_2, t_k + \frac{h}{2}\right) ;$$

$$\vec{k}_4 = h \vec{f}(\vec{x}_k + \vec{k}_3, t_k + h) ;$$

$$\vec{x}_{k+1} = \vec{x}_k + \frac{1}{6} [\vec{k}_1 + 2\vec{k}_2 + 2\vec{k}_3 + \vec{k}_4] ;$$

4.4.2 Résolution des équations aux dérivées partielles

L'équation de diffusion du potentiel dans l'arbre dendritique appartient à la classe des équations aux dérivées partielles (EDP) de diffusion - convection décrite ci-après. Soit $\Omega =]0, L[$ un intervalle de \mathbb{R} de longueur L . Alors pour tout $x \in \Omega$ et pour tout instant t strictement positif, on souhaite trouver une approximation numérique de l'équation

$$\frac{\partial \theta}{\partial t}(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\lambda(x) \frac{\partial \theta}{\partial x}(x, t) \right) - v(x) \frac{\partial \theta}{\partial x}(x, t) - p(x) \theta(x, t) + f(x, t) \quad (4.4)$$

avec les conditions aux limites :

$$\gamma_0 \frac{\partial \theta}{\partial x}(0, t) = \alpha_0 (\theta(0, t) - \theta_{ex0}(t)) \text{ pour } x = 0, \quad (4.5)$$

$$\gamma_L \frac{\partial \theta}{\partial x}(L, t) = -\alpha_L (\theta(L, t) - \theta_{exL}(t)) \text{ pour } x = L, \quad (4.6)$$

et la condition initiale

$$\theta(x, t = 0) = \theta_0(x) \quad (4.7)$$

où les fonctions

- λ, v et p , définies de Ω dans \mathbb{R} ,
- θ_{ex0} et θ_{exL} , définies de \mathbb{R}_+^* dans \mathbb{R} ,
- et f définie de $\Omega \times \mathbb{R}_+^*$ dans \mathbb{R} ,

ainsi que les réels $\alpha_0, \gamma_0, \alpha_L$ et γ_L , sont connus.

Il est nécessaire pour la résolution qui va suivre d'introduire une fonction intermédiaire r définie de $[0, L] \times \mathbb{R}_+^*$ dans \mathbb{R} par :

$$r(x, t) = -\lambda(x) \frac{\partial \theta}{\partial x}(x, t), \quad (4.8)$$

de manière à réécrire l'équation (4.3) sous la forme :

$$\frac{\partial \theta}{\partial t}(x, t) = -\frac{\partial r}{\partial x}(x, t) - v(x) \frac{\partial \theta}{\partial x}(x, t) - p(x) \theta(x, t) + f(x, t). \quad (4.9)$$

Le système à résoudre est donc formé des EDP couplées (4.7) et (4.8) avec les conditions aux limites (4.4) et (4.5) et la condition initiale (4.6). Ce système d'EDP est équivalent au système d'EDP formé par les équations (4.3) jusqu'à (4.6).

Il existe essentiellement trois types de résolution numérique pour les équations aux dérivées partielles (EDP) : les méthodes de différences finies, les méthodes d'éléments finis, et les méthodes stochastiques. Les méthodes de différences finies consistent à approcher les dérivées partielles par des différences entre les valeurs de la fonction à approcher en différents points, ces différences étant établies en utilisant des développements limités. Les méthodes stochastiques reposent sur des simulations de type Monte-Carlo : elles sont simples à mettre en œuvre mais coûteuses en temps de calcul. Les méthodes d'éléments finis consistent à calculer une solution fonctionnelle de l'EDP, qui appartient à un sous-espace fonctionnel de l'espace des solutions. Cette solution approchée θ_h est décomposée sur une base de fonctions simples T_1, T_2, \dots, T_N (en général des polynômes de degré 0, 1 ou 2) à support dans, respectivement, $\Omega_1, \Omega_2, \dots, \Omega_N$, sous-intervalles de Ω de longueur h_i , sous la forme $\theta_h(x, t) = \sum_{j=1}^N \theta_{hj}(t) T_j(x)$. Lorsque N tend vers l'infini (ou, ce qui est équivalent, lorsque les h_i tendent vers 0), θ_h tend vers la solution exacte θ . La décomposition en sous-intervalles n'a pas à être régulière : il est tout à fait possible de choisir avec la méthode des éléments finis des sous-intervalles de longueurs différentes pour s'adapter à des cas particuliers. Le détail des calculs est présenté dans [36] et l'algorithme dans [33].

4.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté notre outil de modélisation et de simulation *PhysioMaticaTM*, mais étant donnée la taille du code source de cette application (interface cliente et noyau de calcul) nous fournirons une partie du code en annexe dans un CDROM. Ainsi, avec nos modèles intégrés, nous pouvons non seulement implémenter des processus physiologique sur plusieurs niveaux hiérarchiques mais de plus nous pouvons intégrer plusieurs modèles en un unique modèle intégré fonctionnel. Nous avons aussi montré comment nous passons d'une description topologique/dynamique des modèles physiologique, identifiés dans le chapitre précédent, à une implémentation informatique afin de pouvoir simuler les fonctions physiologiques implémentées comme nous allons le voir au chapitre suivant dans lequel nous essayerons de vérifier, à travers nos résultats numériques, le bien fondé de notre approche basée sur la MTIP.

Chapitre 5

Résultats

5.1 Objectifs

Dans ce chapitre nous allons, grâce à notre outil *PhysioMaticaTM*, faire différentes séries de simulations sur le circuit 2 – *neurones* que nous avons retenu pour ce travail (figure 3.3). Une première série de simulation sera faite sur le circuit avec des paramètres physiologiques normaux (i.e. l'hippocampe sain) pour comparer les résultats obtenus en simulation avec des résultats obtenus *in vivo*. Après avoir ainsi validé la justesse de l'approche (MTIP) et l'outil (*PhysioMaticaTM*), nous effectuerons une seconde série de simulations dans des conditions pathologiques (i.e. maladie d'Alzheimer et schizophrénie) pour voir si notre approche garde sa validité lorsque l'on s'écarte de la normalité pour passer sur un système pathologique. Enfin, dans le cas des situations pathologiques nous essayerons de simuler l'effet de molécules médicamenteuses dont l'effet sur l'hippocampe a été prouvé *in vivo*. Si les résultats sont concluants dans le cas de la pathologie, nous démontrerons que notre cadre de travail est assez général pour être étendu à d'autres cas possibles et que la MTIP ainsi que *PhysioMaticaTM* ne sont pas des outils ad-hoc mais bien des outils génériques permettant de modéliser et de simuler une grande variété de fonctions physiologiques. Ainsi, nos objectifs dans ces séries de simulations sont de valider, grâce à *PhysioMaticaTM*, l'approche fondée sur la MTIP de modélisation du circuit neuronal de la région CA1 de l'hippocampe. Le second point concerne la validation de notre choix du circuit 2 – *neurones* comme circuit minimal fonctionnel. Enfin, l'expérimentation sur les effets des molécules médicamenteuses, sur les mécanismes de la mémoire et de l'apprentissage, dans des conditions pathologiques a pour objectif de montrer les nouvelles perspectives de recherches qu'offre notre approche. Il s'agit de savoir si les modifications de la cinétique chimique au niveau postsynaptique, par l'ajout de modulateurs, améliore l'apprentissage et la mémoire. Avec de tels outils, nous avons à notre disposition un véritable dispositif expérimental qui permet de tester de nouvelles molécules sans nécessairement passer par une expérimentation *in vivo*.

5.2 Expérimentations numériques : conditions physiologiques normales

5.2.1 Protocoles des expérimentations numériques

Les simulations sont exécutées sur le circuit 2 – *neurons* (figure 3.3) qui comporte un neurone pyramidal AMPAergique et un interneurone GABAergique. Comme nous l’avons souligné, ce circuit est le composant élémentaire de la région CA1 de la corne d’Ammon de l’hippocampe. Les effets physiologiques dans cette région ne vont dépendre que de la géométrie et de la connectivité de ses composants élémentaires. Les mécanismes impliqués dans les expériences sont basés, sur la liaison du glutamate aux récepteurs des canaux, sur la cinétique du récepteur AMPA à 12 états et sur la cinétique du récepteur NMDA à 11 états. La stimulation de l’entrée du circuit sera une série de 3 impulsions à 100 Hz et 2 séries de 3 impulsions à 100 Hz espacés de 200 msec (fréquence θ).

La modélisation du réseau est basé sur un modèle de champs composé de plusieurs circuits élémentaires. La stimulation électrique agit sur l’entrée du CA1 (la fibre CA3) et la sortie consiste à mesurer les changements du potentiel de membrane du neurone post-synaptique. Tous les mécanismes intermédiaires, représentés par P3 à P5 dans la figure 3.4, seront impliqués dans ces changements. Le niveau d’observation (niveau neuronal ou réseau neuronal) des effets est basique sur ces expérimentations car pour un neurone AMPAergique, l’induction de la LTP peut être obtenue pour une condition donnée, mais un neurone GABAergique inhibiteur peut provoquer l’effet inverse.

5.2.1.1 Le récepteur AMPA

Le récepteur AMPA (AMPA_r) est un récepteur ionotrope activé par le glutamate. Les récepteurs AMPA sont perméables aux cations monovalents et leur perméabilité au calcium dépend de leur composition en sous-unités. Dans les cellules pyramidales de l’hippocampe, les canaux AMPA ne sont que très peu perméables au calcium. Leur activation produit donc l’apparition d’un courant entrant résultant d’une importante entrée d’ions sodium Na^+ , éventuellement d’ions calcium Ca^{2+} , et une légère sortie d’ions potassium K^+ à travers le canal entraînant ainsi une dépolarisation de la cellule. En réponse à la fixation du glutamate libéré par le neurone présynaptique, différentes conformations apparaissent dont l’état ouvert (ouverture du canal à ions). Ce mécanisme peut être modélisé sous la forme d’un modèle cinétique (voir figure 5.1). Afin d’étudier les effets des modulateurs (la cyclotiazide) nous utiliserons le modèle cinétique plus réaliste, avec un lien allostérique entre le modulateur et le glutamate, proposé par Partin et al.[91] que nous appellerons AMPA12 (à 12 états voir figure 5.2). Afin de valider le modèle AMPA6 et AMPA12 nous avons également simulé son fonctionnement (voir figure 5.3), avec O_{AMPA} représentant la probabilité d’ouverture du canal AMPA.

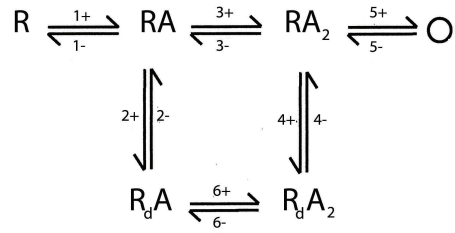


FIGURE 5.1 – Schéma cinétique de du récepteur AMPA à 6 états. R dénote un récepteur libre, A l'agoniste (glutamate) et Rd le récepteur désensibilisé.

Réaction n°	K(+) ms^{-1}	K(-) ms^{-1}
1	$2e-2 \mu M^{-1}$	0,3
2	1	0,3
3	$1e-2 \mu M^{-1}$	100
4	8	$2e-4$
5	30	1,5
6	$1e-2 \mu M^{-1}$	$8,3e-3$

TABLE 5.1 – Paramètres cinétiques du récepteur AMPA à 6 états.

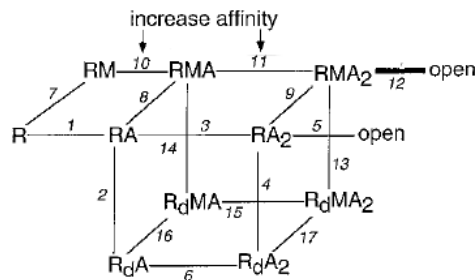


FIGURE 5.2 – Schéma cinétique du récepteur AMPA à 12 états. A dénote l'agoniste et M le modulateur.

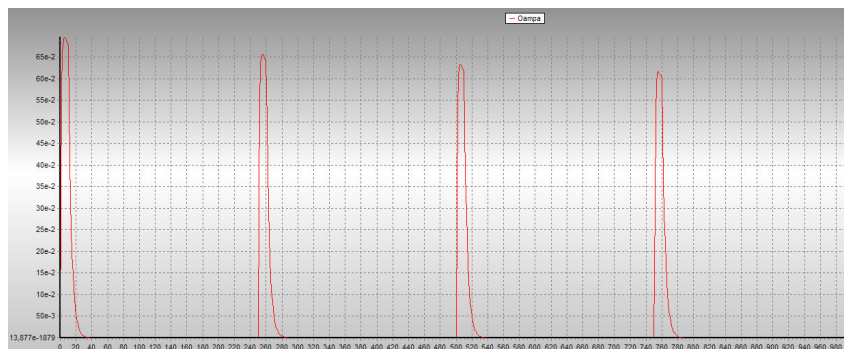


FIGURE 5.3 – Dynamique du récepteur AMPA à 12 états.

Réaction n°	K(+) ms^{-1}	K(-) ms^{-1}
1	$2e-2 \mu M^{-1}$	0,3
2	1	0,3
3	$1e-2 \mu M^{-1}$	100
4	8	$2e-4$
5	30	1,5
6	$1e-2 \mu M^{-1}$	$8,3e-3$
7	$1e-4 \mu M^{-1}$	$1e-4$
8	$1e-4 \mu M^{-1}$	$1e-5$
9	$1e-4 \mu M^{-1}$	$5e-7$
10	$2e-2 \mu M^{-1}$	0,3
11	$1e-2 \mu M^{-1}$	5
12	30	1,5
13	$8e-3$	$2e-4$
14	$1e-3$	0,3
15	$1e-2 \mu M^{-1}$	$12,5e-3$
16	$1e-4 \mu M^{-1}$	$3,3e-3$
17	$1e-4 \mu M^{-1}$	$5e-3$

TABLE 5.2 – Paramètres cinétiques du récepteur AMPA à 12 états.

5.2.1.2 Le récepteur NMDA

Les récepteurs NMDA (NMDAr) sont des récepteurs ionotropes activés par le glutamate. Ils sont perméables au sodium, mais aussi au potassium et au calcium. A cause de la perméabilité au sodium et au potassium, le potentiel de réversion des NMDAr est autour de 0mV. L'entrée de calcium dans le neurone via les NMDAr serait un mécanisme d'induction de la plasticité synaptique. Les récepteurs NMDA sont bloqués par un ion magnésium qui occupe l'entrée et qui est libérable en cas d'inversion du potentiel électrochimique. La glycine est aussi nécessaire à l'activation des récepteurs NMDA. Les récepteurs NMDA sont principalement post-synaptiques et responsables de la phase lente des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE ou EPSP). En réponse à la fixation du glutamate et de la glycine, ce récepteur change sa conformation et peut ainsi ouvrir le canal à ions transmembranaire. On peut voir dans la figure 5.4 le modèle cinétique à 11 états (NMDA11).

Comme pour le modèle AMPA12, afin de valider notre modèle NMDA11 nous avons simulé son fonctionnement (voir figure 5.5), avec O_{NMDA} représentant la probabilité d'ouverture du canal NMDA.

5.2.1.3 La fréquence thêta

La fréquence thêta est une composante cognitive importante de l'activité électrophysiologique de l'hippocampe qui ne s'observe que dans certaines conditions comme l'exploration spatiale d'un environnement nouveau et la mémorisation de nouveaux stimuli.

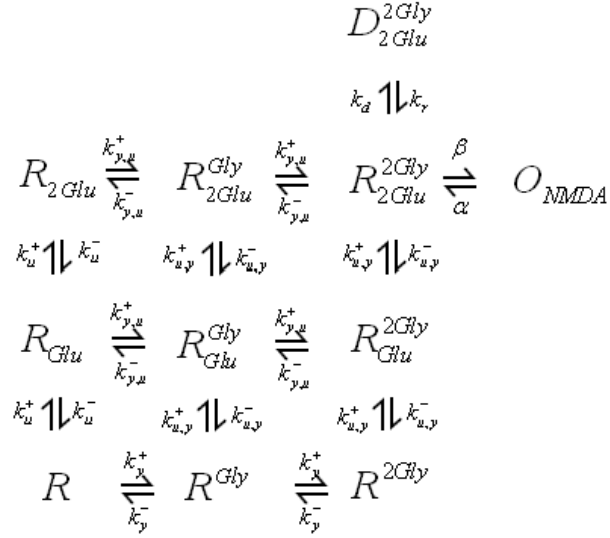


FIGURE 5.4 – Schéma cinétique du récepteur NMDA à 11 états.

Ouverture	α	$285e-3 \text{ ms}^{-1}$
Fermeture	β	104 ms^{-1}
Désensibilisation	K_d	$0,95 \mu\text{ms}^{-1}$
Réensibilisation	K_r	$5,1e-3 \mu\text{ms}^{-1}$
1	K_u^+	$5e-3 \mu\text{M}^{-1}.\text{ms}^{-1}$
2	K_u^-	$5e-3 \text{ ms}^{-1}$
3	K_y^+	$11e-3 \mu\text{M}^{-1}.\text{ms}^{-1}$
4	K_y^-	$0,28e-3 \mu\text{M}^{-1}.\text{ms}^{-1}$
5	$K_{u,y}^+$	$5e-3 \mu\text{M}^{-1}.\text{ms}^{-1}$
6	$K_{u,y}^-$	$5e-3 \text{ ms}^{-1}$
7	$K_{y,u}^+$	$5,9e-3 \mu\text{M}^{-1}.\text{ms}^{-1}$
8	$K_{y,u}^-$	$1,3e-3 \mu\text{ms}^{-1}$

TABLE 5.3 – Paramètres cinétiques du récepteur NMDA à 11 états.

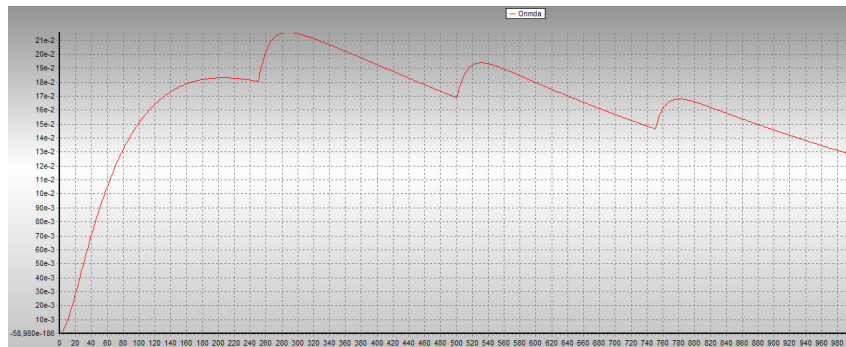


FIGURE 5.5 – Dynamique du récepteur NMDA à 11 états.

(Pour une discussion sur les caractéristiques et l'hypothèse des fonctions du rythme thêta voir : [14][111][110][86]) Dans le milieu des années 1980, trois laboratoires différents publièrent des résultats qui montrent qu'une stimulation électrique, simulant les activités afférentes à des fréquences thêta, génère une induction de la LTP [61][96][50]. Ces techniques de stimulation sont maintenant d'usage commun. La plupart utilise une série de séquences brèves (généralement cinq impulsions à 100 à 200 Hz) avec un intervalle de 200 msec (simulation d'impulsion thêta). Les comparaisons directes en utilisant ce protocole ont montré que le même nombre de stimuli donné à l'aide de motifs thêta était plus efficace dans l'induction de la LTP que les autres méthodes [96][40]. En outre, il a été prouvé que la plasticité à long terme induite par les stimulations avec des fréquences thêta interagissait avec la LTP classiquement induite et est également sensible au blocage des récepteurs NMDA [40][62].

5.2.2 Résultats

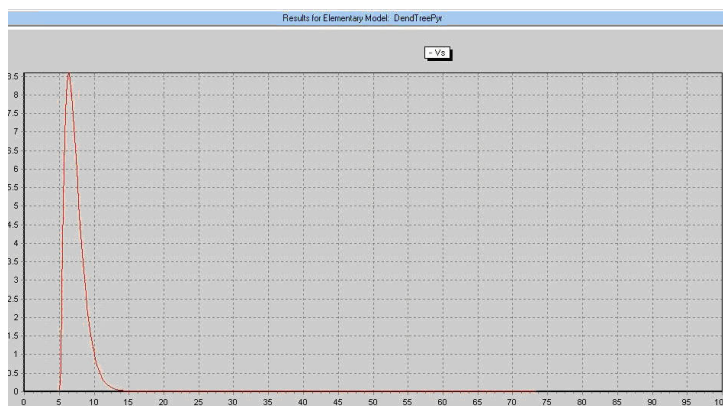


FIGURE 5.6 – Potentiel de membrane simulé avec 1 neurone. On n'observe pas de potentiel postsynaptique inhibiteur.

La première expérimentation numérique est la simple simulation d'un neurone AMPAergique sans la prise en compte de la LTP/LTD avec le protocole présenté plus haut. Les résultats obtenus (figure 5.6) ne reproduisent pas les résultats expérimentaux (figure 5.7). Si on observe bien un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE), la simulation ne produit pas de potentiel inhibiteur (PPSI) à l'inverse des résultats expérimentaux.

Dans la seconde expérimentation numérique qui utilise 2 neurones (un neurone AMPAergique et un neurone GABAergique) sans prise en compte de la LTP/LTD on peut observer une similitude entre les résultats expérimentaux (figure 5.7) et les résultats de la simulation (figure 5.8). Contrairement à la précédente situation, l'inhibition par le neurone GABAergique apparaît clairement dans la réponse PPSE même si le retour à un potentiel de repos met plus de temps qu'*in vivo*. La première conséquence de cette simulation est que l'utilisation du réseau 2 – *neurones* est obligatoire pour obtenir un résultat cohérent avec la réalité et valide du point de vue de la modélisation.

Pour la troisième simulation, nous avons donc gardé le circuit 2 – *neurones* du CA1 et nous avons rajouté à notre simulation une prise en compte de la plasticité synaptique du

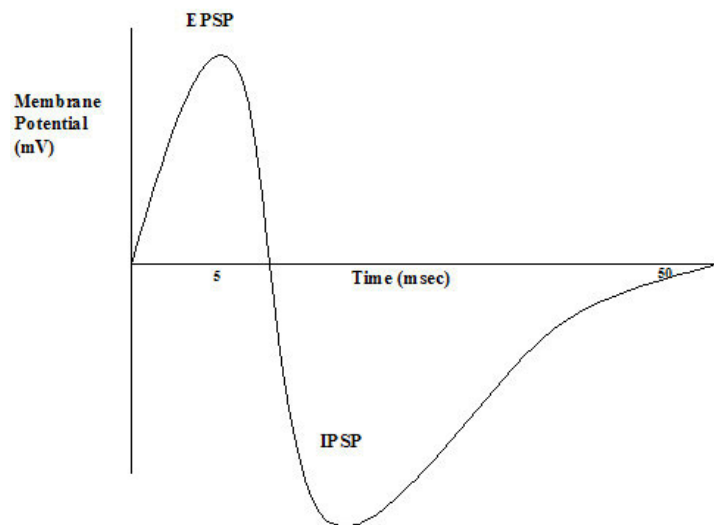


FIGURE 5.7 – Résultats expérimentaux du potentiel de membrane dans le circuit 2 – neurones.

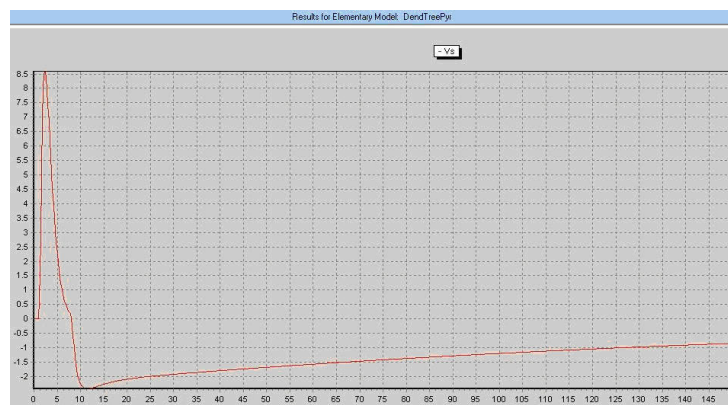


FIGURE 5.8 – Potentiel membranaire obtenu par simulation d'un réseau 2 – neurones. l'inhibition par le neurone GABAergique apparaît clairement, en contraste avec les résultats obtenus avec 1 neurone (figure 5.6).



FIGURE 5.9 – Concentration de calcium dans le neurone de sortie.

neurone AMPAergique (LTP/LTD) en utilisant un protocole de stimulation à une seule impulsion. Le résultat obtenu est clair : la concentration de calcium dans le neurone de sortie ne montre aucune induction (figure 5.9), elle ne dépasse pas la valeur de $0,29 \mu M$. Cela est dû au fait que les conditions d'induction ne sont pas imposées au réseau avec le protocole à une impulsion.

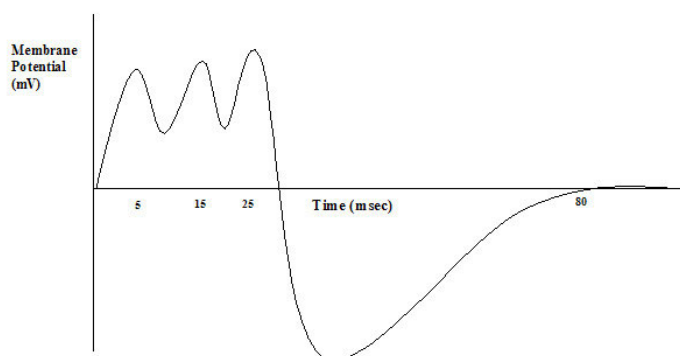


FIGURE 5.10 – Potentiel membranaire obtenu par simulation d'un réseau 2 – *neurons* par une stimulation d'une série de 3 impulsions.

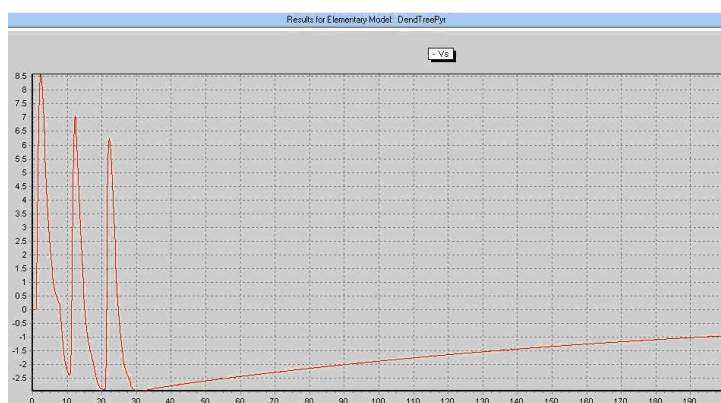


FIGURE 5.11 – Potentiel membranaire obtenu par simulation, similaire aux résultats expérimentaux de la figure 5.10.

Pour la quatrième simulation nous avons appliqué une série de 3 impulsions à une fréquence de 100 Hz. Cette simulation montre une légère induction de la LTP (figure 5.12) due à une sensible augmentation de la concentration en calcium ($0,7 \mu M$), on observe aussi 3 PPSE dus aux 3 impulsions d'entrée ainsi que d'un potentiel inhibiteur avec un très long retour à un potentiel de repos (figure 5.11) en accord avec les résultats expérimentaux (figure 5.10). Pour la simulation avec 2 séries de 3 impulsions espacées de 200 msec on peut voir (figure 5.15) une augmentation significative de la concentration de calcium ($0,9 \mu M$) indice d'une forte induction de la LTP. De plus au niveau du potentiel membranaire (figure 5.14) on observe bien 2 trains de 3 PPSE suivi d'un PPSI en conformité avec les résultats expérimentaux (figure 5.13).

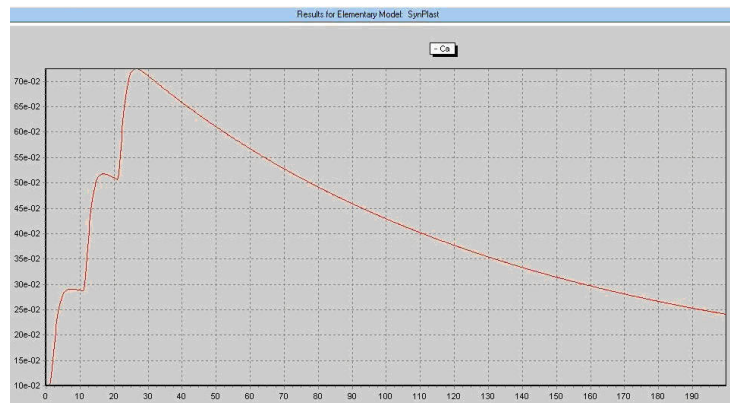


FIGURE 5.12 – Concentration de calcium dans le neurone de sortie montre une induction de la LTP.

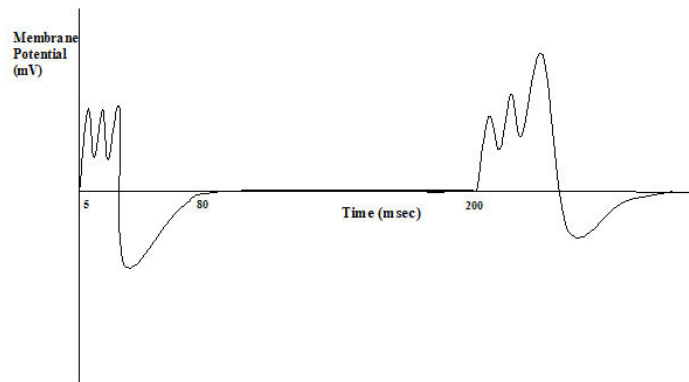


FIGURE 5.13 – Résultats expérimentaux du potentiel de membrane dans le circuit 2 – *neurones* après une stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).

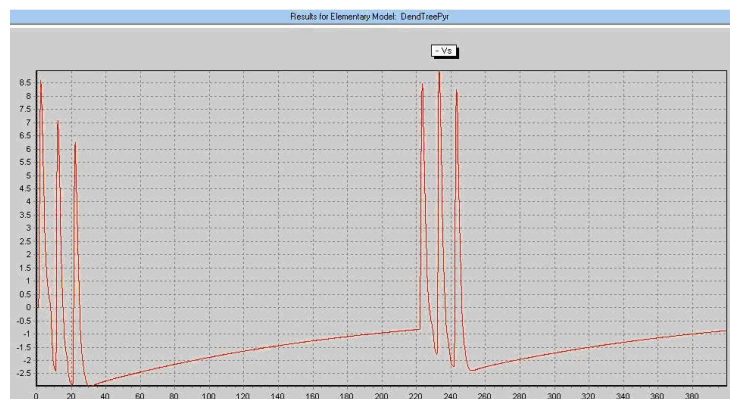


FIGURE 5.14 – Potentiel membranaire obtenu par simulation, similaire aux résultats expérimentaux de la figure 5.13, après stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).

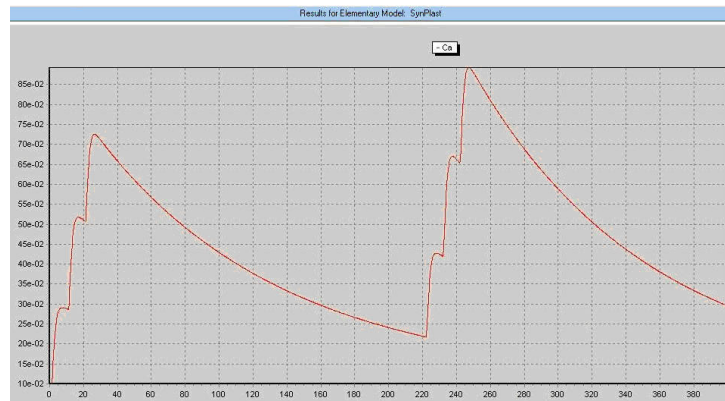


FIGURE 5.15 – Simulation de la concentration de calcium montrant une augmentation dans l'induction de la LTP après une stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).

5.2.3 Conclusion

Cette série de simulations nous permet de conclure que notre choix de prendre en compte le circuit 2 – *neurones* comme circuit minimal fonctionnel dans les processus de l'apprentissage et de la mémoire est judicieux. Cette validation s'est faite sur 3 types d'entrées (1 impulsion, 3 impulsions et séries de 3 impulsions) et sur 2 types de sorties (potentiel membranaire et concentration de calcium). Le fait que les deux sorties (potentiel membranaire et concentration de calcium) de nos simulations sont en concordance l'une avec l'autre malgré la diversité des stimulations (1 impulsion, 3 impulsions et séries de 3 impulsions) montre que notre modélisation, dans les conditions physiologiques normales, a un comportement proche du réel.

5.3 Expérimentations numériques : conditions pathologiques

Après avoir validé notre modélisation fondée sur la MTIP lors des simulations précédentes avec un hippocampe non lésé, nous allons maintenant vérifier si notre système est capable de simuler des atteintes pathologiques. Dans cette optique nous allons donc utiliser deux pathologies : la maladie d'Alzheimer et la schizophrénie. Ce choix est basé sur le fait que ces pathologies touchent l'hippocampe et qu'elles sont associées à une diminution du glutamate et de ses récepteurs[56][97]. Dans un second temps nous tenterons de simuler l'effet d'une molécule médicamenteuse (la cyclothiazide CTZ avec les paramètres vu dans le tableau 5.2) sur un hippocampe lésé en testant l'efficacité de cette molécule sur un réseau neuronal avec une densité neuronale et/ou une densité-connectivité neuronale diminuées (conséquences de la pathologie). L'objet de cette simulation est de montrer que notre approche permet de simuler à la fois une pathologie hippocampique et la restauration fonctionnelle liée à l'utilisation de molécules de type CTZ.

5.3.1 Protocoles des expérimentations numériques

Dans le cas pathologique, nous simulerons une région CA1 de l'hippocampe d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer. Nous testerons après l'effet d'une molécule sur notre circuit CA1 pour voir si la molécule CTZ arrive à inverser les modifications pathologiques imposées à notre réseau. Ce protocole sera répété pour la schizophrénie dans un second temps. La molécule choisie comme modulateur est la cyclothiazide (CTZ) qui agit sur le récepteur AMPA (12 états) (tableau 5.2), i.e. les mécanismes décrits par le mécanisme P3 dans la figure 3.4. l'effet attendu serait une amélioration de l'influx de courant de calcium dans l'épine dendritique et l'induction de la LTP/LTD (relativement aux valeurs physiologique de base), ainsi qu'une augmentation de la vitesse d'apprentissage (relativement aux valeurs physiologique de base i.e. la pente de la courbe d'induction à l'origine devrait être plus élevée).

5.3.1.1 La Cyclothiazide

La Cyclothiazide est un benzothiadiazide diurétique et antihypertenseur qui a été initialement introduit aux États-Unis en 1963 par Eli Lilly. C'est un modulateur allostérique positif du récepteur AMPA, capables de réduire ou d'éliminer l'essentiel de la désensibilisation rapide des récepteurs en potentialisant les courants de glutamate[11][90][105][117]. En outre, la cyclothiazide agit également comme un modulateur allostérique négatif du récepteur GABA. Chez les animaux, c'est une puissante convulsivante, renforçant l'activité épileptiforme, mais sans produire de mort neuronale apparente[95][60].

5.3.2 Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative incurable du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire. Cette neurodégénérescence touche particulièrement les neurones de l'hippocampe : celui-ci perd non seulement un grand nombre de neurones mais aussi une grande partie de son activité[114][83]. On considère, premièrement, une modification de la densité-connectivité synaptique dans le circuit 2 – *neurones* étudié précédemment dans les conditions physiologique normales pour simuler une zone CA1 atteinte par la pathologie d'Alzheimer.

Sans injection de CTZ : Dans cette première simulation nous modélisons le réseau 2 – *neurones* (neurones GABAergique et AMPAergique) avec une prise en compte de la LTP/LTD. Le réseau est stimulé par 2 séries de 3 impulsions à 100 Hz séparés par 200 msec (fréquence thêta), avec une densité de connectivité synaptique diminuée pour mimer les effets de la maladie d'Alzheimer. La figure 5.16 montre qu'il n'y a pas d'émission d'un potentiel d'action, les pics ne dépassent pas les -67 mV pour un potentiel de repos de -70 mV de plus la figure 5.17 montre qu'il y a une trop faible induction de la LTP, la concentration de calcium ne dépasse pas les $1,5\ \mu\text{M}$. Ainsi, conformément à nos attentes, le modèle est capable de simuler une pathologie de type Alzheimer. Lorsqu'on réduit la densité de la connectivité synaptique de notre réseau, comme dans le cas réel de la maladie

d'Alzheimer, nous n'obtenons pas de potentiel d'action et comparativement à la situation non pathologique l'induction de la LTP est réduite.

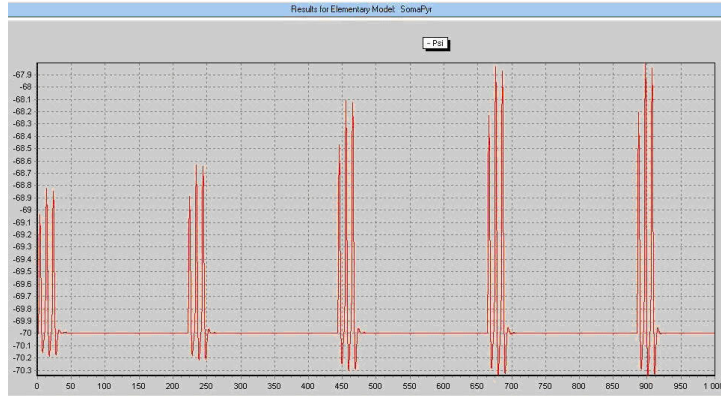


FIGURE 5.16 – Il n'y a pas d'émission d'un potentiel d'action. Le potentiel membranaire de la cellule pyramidale est infraliminaire.

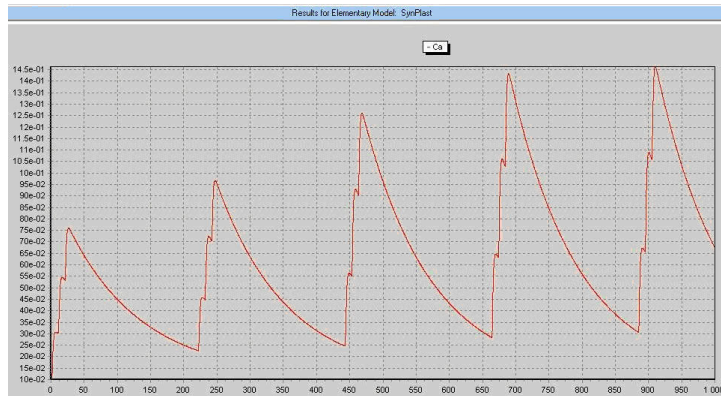


FIGURE 5.17 – La simulation de la concentration de calcium montre une trop faible augmentation de l'induction de la LTP après une stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).

Avec injection de CTZ : Dans la deuxième simulation $1000 \mu\text{M}$ de CTZ sont injectés dans le réseau ce qui modifie la cinétique du récepteur AMPA (voir tableau 5.2). Au niveau du potentiel d'action (figure 5.18) nous observons un rétablissement de l'activité avec un potentiel atteignant les 15 mV alors que sans injections de CTZ on plafonnait à -67 mV . De plus on observe (figure 5.19) une forte augmentation de la concentration de calcium ($13 \mu\text{M}$) ce qui démontre une augmentation de l'induction de LTP relativement à la première simulation. Ainsi, comme prévu, la molécule CTZ permet donc de restaurer dans une certaine mesure le fonctionnement de l'hippocampe.

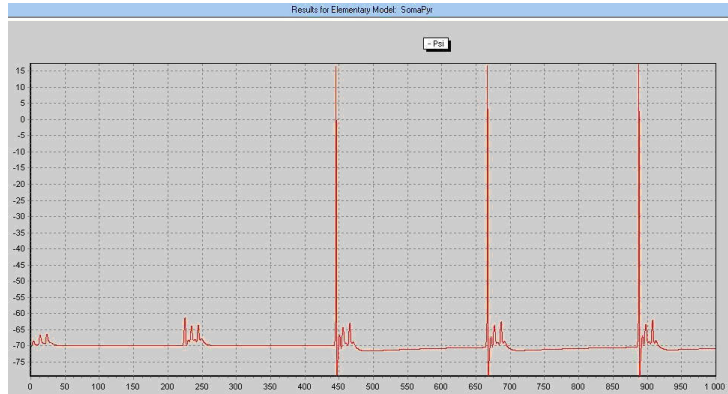


FIGURE 5.18 – Il y a émission d'un potentiel d'action. Cela prouve le rétablissement de l'activité après injection de CTZ (à comparer avec la figure 5.16).

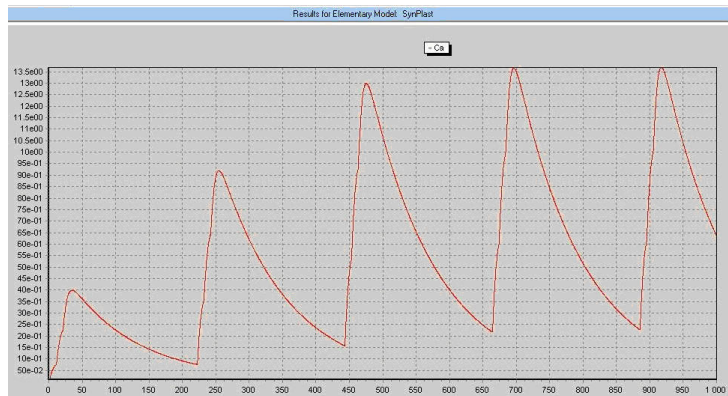


FIGURE 5.19 – La simulation de la concentration de calcium montre une augmentation significative de l'induction de la LTP après une stimulation avec 2 séries de 3 impulsions (intervalle de temps : 200 msec).

5.3.3 Schizophrénie

La schizophrénie est une maladie mentale caractérisée par une dissociation de la personnalité affectant le rapport du malade avec la réalité. Différentes hypothèses tentent d'en expliquer l'origine. L'hypothèse "glutamatergique" de la schizophrénie devient actuellement de plus en plus prisee, en particulier du fait de deux observations : d'une part, le système glutamatergique peut agir sur le système dopaminergique, et d'autre part, une fonction glutamatergique réduite a pu être associée à un faible niveau de performance à des tests qui nécessitent le fonctionnement de l'hippocampe et du lobe frontal. Ces deux structures sont impliqués dans la schizophrénie [34]. On considère donc une diminution de la quantité de glutamate du coté présynaptique pour mimer la schizophrénie. Le même réseau 2 – *neurones* et les mêmes conditions sont utilisées dans ces simulations de la schizophrénie.

Sans injection de CTZ : Dans la première simulation on applique 2 séries de 3 impulsions avec une fréquence de 100 Hz séparés de 200 msec (fréquence thêta) sur le réseau 2 – *neurones* (GABAergique et AMPAergique) en prenant en compte la LTP/LTD et avec une diminution de la concentration du glutamate, pour simuler les effets de la schizophrénie. On observe (figure 5.20) que le potentiel membranaire est infraliminaire, il ne dépasse pas les -54 mV. De plus on observe aussi (figure 5.21) une concentration de calcium qui ne dépasse pas les $0,48$ μ M ce qui démontre qu'il n'y a pas d'induction de la LTP et l'inexistence d'activité à la sortie du réseau. Ces résultats in silico sont conformes à nos attentes, le modèle est capable de simuler l'effet de la schizophrénie sur l'hippocampe dans le cadre de l'hypothèse "glutamatergique". Lorsqu'on réduit la concentration de glutamate, nous n'obtenons pas de potentiel d'action et comparativement à la situation non pathologique l'induction de la LTP est réduite.

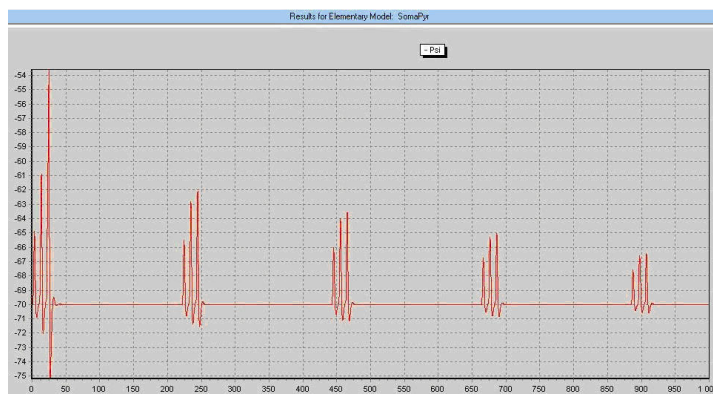


FIGURE 5.20 – Il n'y a pas d'émission d'un potentiel d'action. Le potentiel membranaire de la cellule pyramidale est infraliminaire.

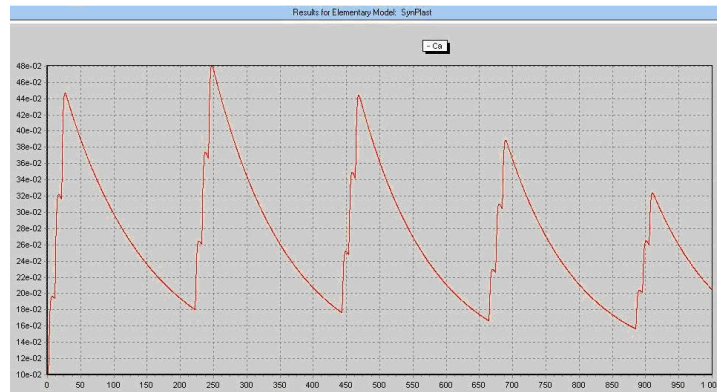


FIGURE 5.21 – La simulation de la concentration de calcium montre une diminution de l'induction de la LTP.

Avec injection de CTZ : Dans la deuxième simulation $1000 \mu M$ de CTZ sont injectés dans le réseau. Au niveau du potentiel d'action (figure 5.22) nous observons un rétablissement de l'activité avec un potentiel d'action atteignant les $25 mV$ comparativement au $-54 mV$ lors de la simulation sans injection de CTZ. On observe aussi (figure 5.23) une forte augmentation de la concentration de calcium ($7,5 \mu M$) ce qui démontrent bien une augmentation de l'induction de LTP relativement à la première simulation. Ainsi, comme prévu, la molécule CTZ permet donc de restaurer le fonctionnement de l'hippocampe même en ayant baissé la concentration du glutamate pour simuler l'effet de la schizophrénie.

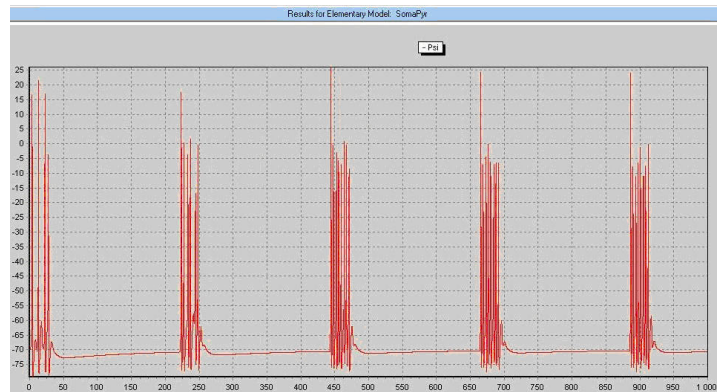


FIGURE 5.22 – Il y a émission d'un potentiel d'action, ce qui prouve un rétablissement de l'activité après l'injection de $1000 \mu M$ de CTZ.

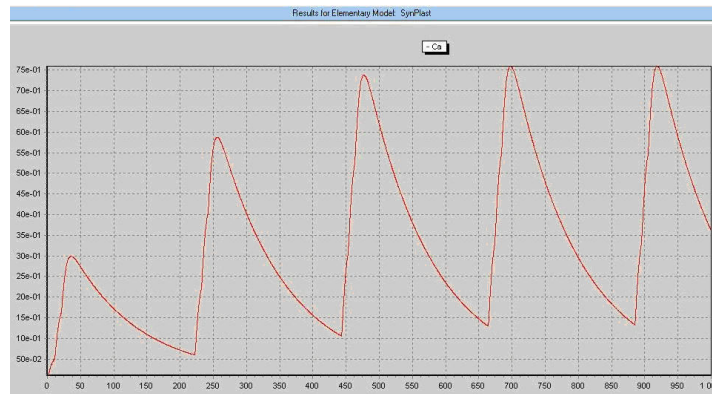


FIGURE 5.23 – La simulation de la concentration de calcium montre une augmentation de l’induction de la LTP.

5.4 Conclusion

Nous avons montré avec ces simulations comment notre modélisation fondée sur la MTIP permet de définir une approche différente et valide pour modéliser et simuler un tissu nerveux. Premièrement la MTIP est une théorie intégrative et les prédictions d’amélioration de l’apprentissage et de la mémoire peuvent être faites en agissant simultanément sur plusieurs mécanismes distincts et sur plusieurs échelles de temps et d’espace. Deuxièmement, comme notre modélisation résulte d’une théorie générale d’intégration, cela nous permet d’étendre notre modélisation à de nouveaux mécanismes, i.e. d’autres modèles spécifiques comme les modèles pathologiques que nous avons testés. Troisièmement l’intégration mathématique de plusieurs échelles d’espace résulte en l’observation de la manière dont le système évolue dans le temps au niveau du réseau neuronal, en prenant en considération tous les mécanismes du niveau inférieur, i.e. la cinétique moléculaire. De plus, étant une théorie mathématique intégrative, la MTIP prédit bien que des types cellulaires différents changent le comportement du circuit neuronal (d’où le choix du circuit 2 – *neurons*). Par exemple, les interneurons inhibiteurs peuvent compenser le rôle des neurones excitateurs et ainsi modifier les fonctions d’apprentissage et de mémoire du circuit. Il est ainsi nécessaire de considérer tous les types de neurones dans un circuit donné. L’anatomie et la connectivité entre les neurones, synapses et canaux sont bien pris en compte par la MTIP puisque l’interaction entre les circuits neuronaux dans le cerveau (plusieurs entrées (inputs) d’une partie du cerveau) a une influence sur l’apprentissage et la mémoire du circuit. Il est ainsi nécessaire de considérer tous les types de neurones dans un circuit donné, ainsi que leur connectivité, leur densité et leurs entrées. De plus grâce à nos simulations des cas pathologiques on a pu observer que la MTIP lie la qualité de l’apprentissage et de la mémoire au nombre de neurones dans le circuit (ce qui est bien les cas dans la maladie d’Alzheimer). Finalement, nos simulations sur les effets d’une molécule médicamenteuse sur les mécanismes de la mémoire et de l’apprentissage dans des conditions pathologiques nous ouvrent des perspectives dans le domaine de la recherche en pharmacologie.

Chapitre 6

Conclusion

La modélisation computationnelle de réseaux neuronaux réels est une tâche difficile à cause du manque de formalisation des mécanismes physiologiques et à cause de la nécessité d'intégrer d'énormes quantités de données. Dans cette thèse nous avons présenté, dans le premier chapitre, un moyen de résoudre ces problèmes en utilisant la MTIP, une nouvelle approche pour la modélisation neuronale et pour la description anatomique de systèmes nerveux hiérarchiques. Nous avons mis en évidence les avantages d'utiliser une théorie générale et intégrative de la physiologie qui fait appel à un formalisme mathématique spécifique. Nous voyons que l'utilisation des outils informatiques pour la simulation de systèmes physiologiques conduit l'observateur vers de nouvelles formes de compréhension dépassant les limites des méthodes classiques. Notre solution est ainsi justifiée par les nombreux avantages qu'elle offre tant sur le plan théorique que sur le plan pratique. D'une part, elle permet la modélisation efficace pour plusieurs phénomènes physiologiques difficiles à représenter ou à mettre en oeuvre par des approches classiques. D'autre part, elle permet la simulation d'une large variété de systèmes physiologiques. Au regard des résultats obtenus dans le dernier chapitre, nous pouvons faire une analyse qualitative de la validité de notre solution. En résumé, nous avons présenté dans cette thèse une méthode générale pour la modélisation et la simulation des systèmes physiologiques se basant sur la décomposition naturelle du système.

L'hippocampe, présenté au deuxième chapitre, a été choisi comme illustration de cette méthode à cause de son rôle dans la mémoire à court terme particulièrement pour l'étude de la LTP/LTD et à cause de l'architecture en boucle trisynaptique au sein de la corne d'Ammon, car cette organisation rend la circuiterie neuronale relativement plus facile à étudier. De plus d'un point de vue histologie numérique il y a une relative abondance de données numériques. Le choix du circuit CA1 est fondé sur le fait que c'est la région du circuit hippocampique qui comporte un chemin de sortie vers le cortex entorhinal et vers le subiculum. Toutefois, nous avons eu quelques difficultés lors de la modélisation comme par exemple le manque de données numériques anatomiques et histologiques.

Afin de valider la pertinence de notre approche basée sur la MTIP, nous avons, au cours de cette thèse, développé un nouvel outil, *PhysioMaticaTM*, qui permet de modéliser et de simuler le fonctionnement de la région CA1. Les résultats obtenus in silico sont en accord avec les résultats obtenus lors de testes in vivo sur la région CA1. On a également montré que le réseau 2-neurones est nécessaire pour une modélisation valide et précise du

circuit CA1. Cette modélisation basée sur la MTIP nous a fourni des prédictions numériques relativement proches des résultats obtenus lors d'expériences sur le circuit CA1 réel. Même dans le cas pathologique, nous avons montré que les injections de CTZ améliorent l'activité neuronale dans le cas de la maladie d'Alzheimer et l'induction de la LTP dans le cas de la schizophrénie.

Cette thèse, dont l'objectif était d'appliquer la MTIP et de valider la pertinence de cette nouvelle approche intégrative de la physiologie, nous ouvre la porte vers la modélisation de tout le système nerveux voir de tout un système physiologique représentant un organisme vivant. Notre modèle n'est certainement pas exempt de reproches mais il a su utiliser les apports des travaux antérieurs et ses limites sont imputable en grande partie aux limites de nos connaissances en physiologie surtout dans le domaine de l'histologie numérique. Car plus nos connaissances en biologie s'affineront et s'enrichiront plus notre modélisation sera proche de la physiologie réelle. Ce travail de thèse a permis de tirer quelques enseignements quand à la façon dont on peut appréhender l'étude d'une structure nerveuse isolée du système nerveux central. D'abord l'approche doit être pluridisciplinaire, mêlant biologie, mathématiques et informatique. Enfin, que l'approche du modélisateur soit computationnelle ou continue, elle se doit d'intégrer hiérarchiquement les éléments constitutifs de ses modèles. Cette démarche n'implique pas nécessairement une connaissance exhaustive de tous les mécanismes se produisant dans un tissu biologique.

Évidemment, les perspectives futures seraient une modélisation de la corne d'Ammon en entier avec plusieurs couches du circuit-CA. Cette modélisation améliorera notre compréhension du fonctionnement de l'hippocampe ainsi que le développement de nouvelles molécules pour traiter les pathologies touchant cet organe, surtout dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer, car avec 800.000 personnes touchées en France par la maladie, la lutte contre ce fléau sanitaire et social est plus que jamais un problème de société. Finalement, comme cette thèse s'est faite dans le cadre d'une Conventions Industrielles de Formation par la Recherche (CIFRE) au sein de l'entreprise *VFS – bioTM*, il est important de signaler les retombées possibles de ce travail de recherche et du développement de l'outil *PhysioMaticaTM* dans le domaine pharmaceutique, car cet outil informatique n'est pas uniquement conçu pour la simulation du système nerveux mais peut s'adapter pour simuler toutes fonctions physiologiques. Nous pouvons ainsi à la fois définir une stratégie de recherche de molécules médicamenteuses grâce à la modélisation et à la simulation des effets des agents chimiques sur les niveaux hiérarchiques des fonctions physiologiques, comprendre les mécanismes fins des processus physiologiques grâce à la simulation de leurs couplages et aider à l'élaboration de nouvelles molécules. Les services innovants dans le domaine pharmaceutique que peut proposer l'outil *PhysioMaticaTM* auront pour effet de réduire le temps de recherche de familles de molécules en simulant l'activité et l'effet de ces molécules sur les fonctions physiologiques étudiées et de limiter la part laissée au hasard sans oublier les répercussions en bioéthique car les simulations in silico auront pour effet de diminuer le nombre de tests effectués in vivo.

Bibliographie

- [1] Abarbanel HDI, Gib L, al., Biophysical model of synaptic plasticity dynamics, *Biological Cybernetics* **89** : 214-226, 2003.
- [2] Abraham WC, Logan B, Greenwood JM, Dragunow M, Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J Neurosci* **22** : 9626-9634, 2002.
- [3] Abraham WC, Williams JM, Properties and mechanisms of LTP maintenance. *Neuroscientist* **9** : 463-474, 2003.
- [4] Alvarez VA, Sabatini BL, Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annu Rev Neurosci* **30** : 79-97, 2007.
- [5] Amaral D, Lavenex P, Ch 3. Hippocampal Neuroanatomy, in Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, The Hippocampus Book, *Oxford University Press*, 2006.
- [6] Andersen P, Bliss TV, Skrede KK, Lamellar organization of hippocampal pathways, *Exp Brain Res* **13** : 222-38, 1971.
- [7] Andersen P, Soleng AF, Raastad M, The hippocampal lamella hypothesis revisited, *Brain Res* **886** : 165-171, 2000.
- [8] Ascoli GA, Atkeson JC, Incorporating anatomically realistic cellular-level connectivity in neural network models of the rat hippocampus, *Bio Systems* 2005 **79(1-3)** : 173-81.
- [9] Bear MF, A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93** : 13453-13459, 1996.
- [10] Bennani O, Ben Amor S, A Mathematical Formalism of Hierarchical Systems for a distributed simulation : Case of the Nervous System. *7th IEEE International Conference of Research, Innovation and Vision of the Futur*, 2009.
- [11] Bertolino M, Baraldi M, Parenti C, et al, Modulation of AMPA/kainate receptors by analogues of diazoxide and cyclothiazide in thin slices of rat hippocampus. *Receptors & Channels* **14** : 267-78, 1993.
- [12] Bi GQ, Poo MM, Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons : dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci* **18** : 10464-10472, 1998.
- [13] Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW, Theory for the development of neuron selectivity : orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* **2** : 32-48, 1982.

- [14] Bland BH, The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Prog. Neurobiol.* **26** : 1-54, 1986.
- [15] Bliss TV, Gardner-Medwin AR, Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* **232** : 357-374, 1973.
- [16] Bliss TV, Lomo T, Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* **232** : 331-356, 1973.
- [17] Bliss TV, Collingridge GL, A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* **361** : 31-39, 1993.
- [18] Buchs PA, Muller D, Induction of long-term potentiation is associated with major ultrastructural changes of activated synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93** : 8040-8045, 1996.
- [19] Caillard O, Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Long-term potentiation of GABAergic synaptic transmission in neonatal rat hippocampus. *J Physiol* **518 Pt 1** : 109-119, 1999.
- [20] Campanac E, Plasticité intrinsèque des neurones de la région CA1 de l'hippocampe de rat. *Université de la Méditerranée (Aix-Marseille II)*, 2008.
- [21] Carroll RC, Beattie EC, von ZM, Malenka RC Role of AMPA receptor endocytosis in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* **2** : 315-324, 2001.
- [22] Carroll RC, Zukin RS, NMDA-receptor trafficking and targeting : implications for synaptic transmission and plasticity. *Trends Neurosci* **25** : 571-577, 2002.
- [23] Chauvet GA, Non-locality in biological systems results from hierarchy. Application to nervous system, *Journal of Mathematical Biology* **31** : 475-486, 1993.
- [24] Chauvet GA, Hierarchical functional organization of a formal biological system : A dynamical approach. I. The increase of complexity by self-association increases the domain of stability of a biological system. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* **339** : 425-444, 1993.
- [25] Chauvet GA, Hierarchical functional organization of a formal biological system : A dynamical approach. II . The concept of non-symmetry leads to a criterium of evolution deduced from an optimum principle of the (O-FBS) sub-system. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **339** : 445-461, 1993.
- [26] Chauvet GA, Costalat R, On the functional organization in a biological structure : the example of enzyme organization. *C R Acad Sci Ser III-Vie* **318** : 529-535, 1995.
- [27] Chauvet GA, Chauvet P, The Purkinje local circuits as an example of a functional unit in the nervous system. *Advances in Synaptic Plasticity. M. Baudry, J. L. Davis and R. F. Thompson. Cambridge, Massachusetts The MIT Press* : 277-298, 1999.
- [28] Chauvet GA, S-Propagators : a formalism for the hierarchical organization of physiological systems. Application to the nervous and the respiratory systems, *Int J General Systems* **28** : 53-96, 1999.
- [29] Chauvet GA, On The Mathematical Integration Of The Nervous Tissue Based On The S-Propagator Formalism. I. Theory, *Journal of Integrative Neuroscience* **1** : 31-68, 2002.

- [30] Chauvet P, Chauvet GA, On the mathematical integration of the nervous tissue based on the S-Propagator formalism. II. Numerical simulations for molecular-dependent activity, *Journal of Integrative Neuroscience* **1** :157-194, 2002.
- [31] Chauvet P, Dupont JM, Makarovits A, The synapse, a prime emergence site, *Cybernetics and Systems* **1** : 232-237, 2006.
- [32] Chauvet P, Dupond JM, Chauvet GA, On the integration of physiological mechanisms in nervous tissue using MTIP. Synaptic plasticity depending on neuron-capillaries-astrocytes interactions, *Journal of Integrative Neuroscience* **5** : 1-40, 2006.
- [33] Chauvet P, Résolution d'une classe d'équations aux dérivées partielles en dimension 1 d'espace par une méthode d'éléments finis mixtes, *Cahiers de l'IMA*, 2004.
- [34] Coyle JT, Tsai G, Goff D, Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1003** : 318-27, 2003.
- [35] Cowan AI, Stricker C, Reece LJ, Redman SJ, Long-term plasticity at excitatory synapses on aspiny interneurons in area CA1 lacks synaptic specificity. *J Neurophysiol* **79** : 13-20, 1998.
- [36] Crouzeix H, Mignot AL, Analyse numérique des équations différentielles, *édition Masson, Paris 1983*.
- [37] D'Angelo E, Rossi P, Integrated regulation of signal coding and plasticity by NMDA receptors at a central synapse. *Neural Plast* **6** : 8-16, 1998.
- [38] Debanne D, Associative synaptic plasticity in hippocampus and visual cortex : cellular mechanisms and functional implications. *Rev Neurosci* **7** : 29-46, 1996.
- [39] Debanne D, Gahwiler BH, Thompson SM, Asynchronous pre- and postsynaptic activity induces associative long-term depression in area CA1 of the rat hippocampus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91** : 1148-1152, 1994.
- [40] Diamond DM, Dunwiddie TV, Rose GM, Characteristics of hippocampal primed burst potentiation in vitro and in the awake rat. *J. Neurosci.* **8** : 4079-4088, 1988.
- [41] Douglas RM, Goddard GV, Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus. *Brain Res* **86** : 205-215, 1975.
- [42] Dunwiddie T, Lynch G, Long-term potentiation and depression of synaptic responses in the rat hippocampus : localization and frequency dependency. *J Physiol* **276** : 353-367, 1978.
- [43] Dudek SM, Bear MF, Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89** : 4363-4367, 1992.
- [44] Duvernoy HM, The Human Hippocampus (3rd ed.). *Springer-Verlag* , 2005.
- [45] Eichbaum H, Cohen NJ, Memory, Amnesia, and the Hippocampal System, *MIT Press*, 1993.
- [46] Engel J, Pedley TA, Epilepsy : A comprehensive Textbook, *Lippencott Raven Press*, 1998.

- [47] Engert F, Bonhoeffer T, Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* **399** : 66-70, 1999.
- [48] Feldman DE, Nicoll RA, Malenka RC, Synaptic plasticity at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex : LTP, LTD, and silent synapses. *J Neurobiol* **41** : 92-101, 1999.
- [49] Gray JA, McNaughton N, The Neuropsychology of Anxiety : An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System, *Oxford University Press*, 2000.
- [50] Greenstein YJ, Pavlides C, Winson J, Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at a theta rhythm periodicity. *Brain Res.* **438** : 331-334, 1988.
- [51] Gustafsson B, Wigstrom H, Abraham WC, Huang YY, Long-term potentiation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potentials. *J Neurosci* **7** : 774-780, 1987.
- [52] Hebb D, The Organization of Behavior, New York *John Wiley & Sons*, 1949.
- [53] Jaffe DB, Ross WN, al., A model for dendritic Ca²⁺ accumulation in hippocampal pyramidal neurons based on fluorescence imaging measurements, *J Neurophysiol* **71** : 1065-77, 1994.
- [54] Jahr CE, Stevens CF, Voltage dependence of NMDA-activated macroscopic conductances predicted by single-channel kinetics, *J Neurosci* **10** : 3178-82, 1990.
- [55] Kelso SR, Ganong AH, Brown TH, Hebbian synapses in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **83** : 5326-5330, 1986.
- [56] Konradi C, Heckers S, Molecular aspects of glutamate dysregulation : implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology and Therapeutics* **97** **2** : 153-79, 2003.
- [57] Kullmann DM, Lamsa KP, Long-term synaptic plasticity in hippocampal interneurons. *Nat Rev Neurosci* **8** : 687-699, 2007.
- [58] Kullmann DM, Nicoll RA, Long-term potentiation is associated with increases in quantal content and quantal amplitude. *Nature* **357** : 240-244, 1992.
- [59] Kullmann DM, Perkel DJ, Manabe T, Nicoll RA, Ca²⁺ entry via postsynaptic voltage-sensitive Ca²⁺ channels can transiently potentiate excitatory synaptic transmission in the hippocampus. *Neuron* **9** : 1175-1183, 1992.
- [60] Kong S, Qian B, Liu J, Fan M, Chen G, Wang Y, Cyclothiazide induces seizure behavior in freely moving rats. *Brain Research* **1355** : 207-213, 2010.
- [61] Larson J, Wong D, Lynch G, Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res.* **368** : 347-350, 1986.
- [62] Larson J, Lynch G, Role of N-methyl-D-aspartate receptors in the induction of synaptic potentiation by burst stimulation patterned after the hippocampal 9-rhythm. *Brain Res.* **441** : 111-118, 1988.
- [63] Lamsa K, Heeroma JH, Kullmann DM, Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat Neurosci* **8** : 916-924, 2005.

- [64] Lamsa KP, Heeroma JH, Somogyi P, Rusakov DA, Kullmann DM, Anti-Hebbian long-term potentiation in the hippocampal feedback inhibitory circuit. *Science* **315** : 1262-1266, 2007.
- [65] Lapointe V, Morin F, Ratte S, Croce A, Conquet F, Lacaille JC, Synapse-specific mGluR1-dependent long-term potentiation in interneurons regulates mouse hippocampal inhibition. *J Physiol* **555** : 125-135, 2004.
- [66] Lester RA, Tong G, al., Interactions between the glycine and glutamate binding sites of the NMDA receptor, *J Neurosci* **13** : 1088-96, 1993.
- [67] Lisman J, Schulman H, Cline H, The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci* **3** : 175-190, 2002.
- [68] Luscher C, Nicoll RA, Malenka RC, Muller D Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nat Neurosci* **3** : 545-550, 2000.
- [69] Lynch MA, Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* **84** : 87-136, 2004.
- [70] Lyapunov MA, The General Problem of the Stability of Motion. *Dissertation doctoral Univ. Kharkov 1892*
- [71] Malinow R, Malenka RC, AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* **25** : 103-126, 2002.
- [72] McKinney RA, Capogna M, Durr R, Gahwiler BH, Thompson SM, Miniature synaptic events maintain dendritic spines via AMPA receptor activation. *Nat Neurosci* **2** : 44-49, 1999.
- [73] Maccaferri G, McBain CJ, Long-term potentiation in distinct subtypes of hippocampal nonpyramidal neurons, *J Neurosci* **16** : 5334-5343, 1996. 5343.
- [74] Maletic-Savatic M, Malinow R, Svoboda K, Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science* **283** : 1923-1927, 1999.
- [75] Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H, Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* **429** : 761-766, 2004.
- [76] McBain CJ, Maccaferri G, Synaptic plasticity in hippocampal interneurons? A commentary. *Can J Physiol Pharmacol* **75** : 488-494, 1997.
- [77] McCulloch W, Pitts W, A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics* **5** : 115-133, 1943.
- [78] McLean HA, Caillard O, Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Bidirectional plasticity expressed by GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus. *J Physiol* **496 Pt 2** : 471-477, 1996.
- [79] MacLean PD, The Triune Brain in Evolution, *Plenum Press : New York*, 1990.
- [80] Mendoza E, Galarraga E, Tapia D, Laville A, Hernandez-Echeagaray E, Vargas J, Differential induction of long term synaptic plasticity in inhibitory synapses of the hippocampus. *Synapse* **60** : 533-542, 2006.
- [81] Morris RG, Willshaw DJ, Memory. Must what goes up come down? *Nature* **339** : 175-176, 1989.
- [82] Mulkey RM, Malenka RC, Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* **9** : 967-975, 1992.

-
- [83] Mudher A, Lovestone S, Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands?. *Trends Neurosci.* **25** **1** : 22–26, 2002.
- [84] Nikonenko I, Jourdain P, Alberi S, Toni N, Muller D, Activity-induced changes of spine morphology. *Hippocampus* **12** : 585-591, 2002.
- [85] Nishiyama M, Hong K, Mikoshiba K, Poo MM, Kato K, Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature* **408** : 584-588, 2000.
- [86] Oddie SD, Bland BH, Hippocampal formation theta activity and movement selection. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **22** : 221-231, 1998.
- [87] O'Kane G, Kensinger EA, Corkin S, Evidence for semantic learning in profound amnesia : An investigation with patient H.M., *Hippocampus* **14** : 417–425, 2004.
- [88] O'Keefe J, Nadel L, The Hippocampus as a Cognitive Map, *Oxford University Press*, 1978.
- [89] Ouardouz M, Lacaille JC, Mechanisms of selective long-term potentiation of excitatory synapses in stratum oriens/alveus interneurons of rat hippocampal slices, *J Neurophysiol* **73** : 810-819, 1995.
- [90] Palfreyman M, Reynolds I, Skolnick P, Direct and allosteric control of glutamate receptors. *Boca Raton : CRC Press.* :174, 1994.
- [91] Partin K, Fleck M, Mayer M, AMPA Receptor Flip/Flop Mutants Affecting Deactivation, Desensitization, and Modulation by Cyclothiazide, Aniracetam, and Thiocyanate, *J. Neurosci.* **16** : 6634-6647, 1996.
- [92] Patenaude C, Massicotte G, Lacaille JC, Cell-type specific GABA synaptic transmission and activity-dependent plasticity in rat hippocampal stratum radiatum interneurons. *Eur J Neurosci* **22** : 179-188, 2005.
- [93] Patneau DK, Mayer ML, Kinetic analysis of interactions between kainate and AMPA : evidence for activation of a single receptor in mouse hippocampal neurons, *Neuron* **6** : 785-98, 1991.
- [94] Pittenger C, Kandel ER, In search of general mechanisms for long-lasting plasticity : Aplysia and the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **358** : 757-763, 2003.
- [95] Qi J, Wang Y, Jiang M, Warren P, Chen G, Cyclothiazide induces robust epileptiform activity in rat hippocampal neurons both in vitro and in vivo. *The Journal of Physiology* **5713** : 605–18, 2006.
- [96] Rose GM, Dunwiddie TV, Induction of hippocampal long-term potentiation using physiologically patterned stimulation. *Neurosci. Lett.* **69** : 244-248, 1986.
- [97] Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Wells JL, Bartha R. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* **32** **5** : 802–810, 2009.
- [98] Sastry BR, Goh JW, Auyeung A, Associative induction of posttetanic and long-term potentiation in CA1 neurons of rat hippocampus. *Science* **232** : 988-990, 1986.
- [99] Schwartzkroin PA, Wester K, Long-lasting facilitation of a synaptic potential following tetanization in the in vitro hippocampal slice. *Brain Res* **89** : 107-119, 1975.

- [100] Scoville WB, Milner B, Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* **20** : 11–21, 1957.
- [101] Smart FM, Halpain S Regulation of dendritic spine stability. *Hippocampus* **10** : 542-554, 2000.
- [102] Sourdet V, Debanne D, The role of dendritic filtering in associative long-term synaptic plasticity, *Learn Mem* **6** : 422-447, 1999.
- [103] Squire LR, Memory and the hippocampus : a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans, *Psych. Rev.* **99** : 195–231, 1992.
- [104] Squire LR, Schacter DL, The Neuropsychology of Memory, *Guilford Press*, 2002.
- [105] Ströhle A, Bilkei-Gorzo A, Holsboer F, Anxiety and anxiolytic drugs. *Berlin : Springer* : 566, 2005.
- [106] Thompson RF, Krupa DJ, Organization of memory traces in the mammalian brain, *Annu Rev Neurosci* **17** : 519-549, 1997.
- [107] Toni N, Buchs PA, Nikonenko I, Bron CR, Muller D, LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature* **402** : 421-425, 1999.
- [108] Toni N, Buchs PA, Nikonenko I, Povilaitite P, Parisi L, Muller D, Remodeling of synaptic membranes after induction of long-term potentiation. *J Neurosci* **21** : 6245-6251, 2001.
- [109] Teyler TJ, DiScenna P, Long-term potentiation. *Annu Rev Neurosci* **10** : 131-161, 1987.
- [110] Vertes RP, Kocsis B, Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience* **81** : 893-926, 1997.
- [111] Vinogradova OS, Expression control and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Prog. Neurobiol.* **45** : 523-583, 1995.
- [112] Wang Y, Rowan MJ, Anwyl R, Induction of LTD in the dentate gyrus in vitro is NMDA receptor independent, but dependent on Ca²⁺ influx via low-voltage-activated Ca²⁺ channels and release of Ca²⁺ from intracellular stores. *J Neurophysiol* **77** : 812-825, 1997.
- [113] Wang Y, Wu J, Rowan MJ, Anwyl R, Ryanodine produces a low frequency stimulation-induced NMDA receptor-independent longterm potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. *J Physiol* **495 Pt 3** : 755-767, 1996.
- [114] Wenk GL, Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* **64 Suppl 9** : 7–10, 2003.
- [115] Winder DG, Sweatt JD, Roles of serine/threonine phosphatases in hippocampal synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* **2** : 461-474, 2001.
- [116] Woodin MA, Ganguly K, Poo MM, Coincident pre- and postsynaptic activity modifies GABAergic synapses by postsynaptic changes in Cl⁻ transporter activity. *Neuron* **39** : 807-820, 2003.
- [117] Yamada KA, Tang CM, Benzothiadiazides inhibit rapid glutamate receptor desensitization and enhance glutamatergic synaptic currents. *Journal of Neuroscience* **13 9** : 3904–15, 1993.

- [118] Yang SN, Tang YG, Zucker RS, Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic $[Ca^{2+}]_i$ elevation. *J Neurophysiol* **81** : 781-787, 1999.
- [119] Zalutsky RA, Nicoll RA, Comparison of two forms of long-term potentiation in single hippocampal neurons. *Science* **248** : 1619-1624, 1990.
- [120] Zhou Q, Homma KJ, Poo MM, Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. *Neuron* **44** : 749-757, 2004.

