



HAL
open science

A formalization of the computational impact of intrinsic plasticity

Jérémie Naudé, Stéphane Genet, Hugues Berry, Séverine Mahon, Jeanne Paz, Bruno Delord

► **To cite this version:**

Jérémie Naudé, Stéphane Genet, Hugues Berry, Séverine Mahon, Jeanne Paz, et al.. A formalization of the computational impact of intrinsic plasticity. Deuxième conférence française de Neurosciences Computationnelles, "Neurocomp08", Oct 2008, Marseille, France. hal-00331558

HAL Id: hal-00331558

<https://hal.science/hal-00331558>

Submitted on 17 Oct 2008

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

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

A formalization of the computational impact of intrinsic plasticity

Naudé J¹, Genet S¹, Berry H², Mahon S³, Paz J³, Delord B¹

¹ANiM, ISERM U742, Université Pierre et Marie Curie

9 rue du quai Saint Bernard, 75252 Paris Cedex 05, France.

²Project-Team Alchemy, INRIA Saclay – Île-de-France Research Centre,

Parc Orsay Université, 4 rue J. Monod, 91893 Orsay Cedex, France.

³INSERM UMR_S 667, Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux, F-75005, Paris, France

jeremie.naude@gmail.com

RESUME

La plasticité synaptique dépendante de l'activité est classiquement considérée comme le substrat cellulaire de l'apprentissage et de la mémorisation. Cependant, il est expérimentalement avéré que les propriétés membranaires des neurones sont également modifiées par l'activité. L'impact fonctionnel de cette *plasticité intrinsèque* reste largement inconnu. Récemment, Paz et al. (*soumis*) ont montré *in vivo* que le *seuil* et le *gain* de la relation intensité-fréquence (*I-f*) des neurones pyramidaux du cortex de rat sont modifiés par l'activité, probablement via la régulation plastique de conductances ioniques non synaptiques. Cependant, l'effet de la plasticité intrinsèque sur la fonction de transfert des neurones reste encore inexplicé en terme de mécanismes.

Nous montrons ici au travers de simulations de type Hodgkin-Huxley que l'impact computationnel de la plasticité intrinsèque diffère radicalement selon que la conductance plastique est activée entre le potentiel de repos et le seuil du potentiel d'action (infraliminaire ou *infra*) ou non (*supra*). En effet, la plasticité de ces deux types de conductances affectent respectivement le *seuil* et le *gain* de la relation *I-f* des neurones et s'appliquent à la vaste majorité des conductances sodium, calcium et potassium. Nous décrivons analytiquement la façon dont la relation *I-f* dépend explicitement des paramètres biophysiques de la conductance plastique, et nous démontrons que les modifications plastiques dues à différentes conductances (*infra* et/ou *supra*) se somment linéairement.

Ensemble, ces résultats montrent que la plasticité intrinsèque permet au neurone de sélectionner indépendamment la distribution de ses entrées et la réponse à celles-ci. De plus les résultats analytiques que nous avons obtenu permettent de tester directement l'impact fonctionnel probablement crucial de ces effets à l'échelle des réseaux de neurones.

MOTS CLES

Plasticité intrinsèque. Canaux ioniques. Fonction de transfert.

1. Introduction

Il est généralement admis que la mémoire et l'apprentissage sont sous-tendus par des modifications synaptiques dépendantes de l'activité [1]. La *plasticité synaptique* fixerait ainsi les patrons d'activité adaptés dans les circuits neuronaux mis en jeu lors de l'expérience. Cependant des travaux expérimentaux indiquent que l'excitabilité intrinsèque des neurones (leur capacité d'activation) peut également être modifiée par l'activité (*plasticité intrinsèque*) [2], au travers de modifications biochimiques des canaux ioniques membranaires [3]. Cependant, l'impact de la plasticité intrinsèque en terme computationnel, sur la fonction entrée-sortie des neurones par exemple, reste obscur. Une récente étude *in vivo* [4] indique que les neurones peuvent modifier indépendamment le seuil et le gain de leur relation entre intensité de courant injecté et fréquence moyenne de décharge.

En utilisant un modèle Hodgkin-Huxley, nous montrons que les deux classes majeures de conductances non synaptiques (*infra-* et *supra-*liminaires) affectent respectivement le *seuil* et le *gain* (la pente) de la relation entre l'intensité du courant injecté et la fréquence de décharge moyenne (*relation I-f*). De plus, nous formalisons à l'aide de modèles intègre-et-tire la dépendance du seuil et du gain en fonction des paramètres biophysiques des conductances plastiques.

2. Matériel et Méthodes

Modèle biophysique

Nous avons simulé un modèle de neurone isopotential contenant les conductances du potentiel d'action [5], une conductance « X » dont on étudie l'effet, et des entrées synaptiques bruitées [6]. Le courant I_X est décrit comme

$$(A.1) : I_X = g_X m_X^p h_X (V - V_X)$$

où g_X indique la conductance maximale, m_X est la variable d'activation, p l'ordre de sa cinétique, h_X la variable d'inactivation et V_X le potentiel de réversion de l'ion porté par ce courant. L'activation suit (A.2)

$$\frac{dm_X}{dt} = \frac{(m_{X\infty}(V) - m_X)}{\tau_X}$$

où $m_{X\infty}$ est l'activation stationnaire au potentiel V et τ_X la constante de temps. De même, l'activation stationnaire est décrite par (A.3)

$$m_{X\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp(-(V - V_{Xh})/k_X)}$$

où V_{Xh} est le potentiel de demi-activation et k_X l'inverse de la pente de l'activation.

Etude paramétrique

La *relation I-f* est déterminée par l'injection de courant dépolarisant d'intensité croissante (figures 1A et 1B) pour un ensemble de paramètres $P_X = \{h_X, E_X, \tau_X, V_{Xh}, k_X\}$ définissant une conductance « voltage-dépendante », et une conductance maximale g_X donnée. Pour chaque valeur de g_X (figures 1C et 1D), la régression linéaire de la *relation I-f* entre 10 et 100 Hz permet de déterminer

(1) l'*efficacité* (l'inverse du *gain*) et (2) le *courant seuil* de la *relation I-f* du neurone. Nous utilisons ici l'*efficacité* pour décrire la *relation I-f* du fait de la linéarité de plusieurs de ses propriétés, contrairement au *gain* (voir « Résultats »). Les *sensibilités du seuil* (S_s) et de l'*efficacité* (S_e) en fonction de la conductance sont déterminées comme la dérivée de la dépendance (linéaire) de ces deux paramètres à g_X .

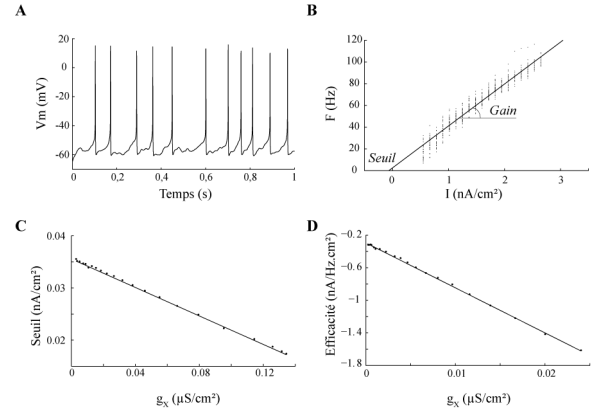


Figure 1. Caractérisation des effets de la plasticité intrinsèque. **(A)** Potentiel membranaire du modèle biophysique simulé en présence d'entrées synaptiques bruitées. **(B)** *Seuil* et *gain* de la relation *I-f* du modèle biophysique pour un jeu de paramètres P_X donné. **(C)** *Seuil* de la relation *I-f* en fonction de g_X . La *sensibilité* du *seuil* S_s est la pente de cette relation. **(D)** *Efficacité* (inverse du *gain*) de la relation *I-f* en fonction de g_X . La *sensibilité* de l'*efficacité* S_e est la pente de cette relation.

Analyse théorique

Dans le but de formaliser des expressions théoriques du seuil et de l'efficacité de la *relation I-f* du neurone en fonction de g_X et de P_X , plusieurs hypothèses, justifiées physiologiquement, permettent une réduction de dimension du modèle initial. Ainsi, pour obtenir des modèles de taux moyen de décharge, les conductances du potentiel d'action sont négligées et l'activation de la conductance X peut être simplifiée selon qu'elle est *infra* ou *supra*. Un modèle intègre-et-tire non linéaire est ainsi obtenu, et résolu analytiquement via des hypothèses supplémentaires justifiées pour chaque type de conductance. La fréquence moyenne de décharge est alors décrite comme une fonction non linéaire de I , de g_X et de P_X . La linéarisation de cette relation aux grands I permet d'obtenir une droite dont l'inverse de la pente et le courant extrapolé en $f = 0$ constituent des approximations analytiques de l'*efficacité* et du *seuil* de la relation entrée-sortie du neurone.

3. Résultats

Le but principal de cette étude est de formaliser l'impact de la plasticité intrinsèque (modifications de la conductance maximale g_X) sur la fonction de transfert des neurones.

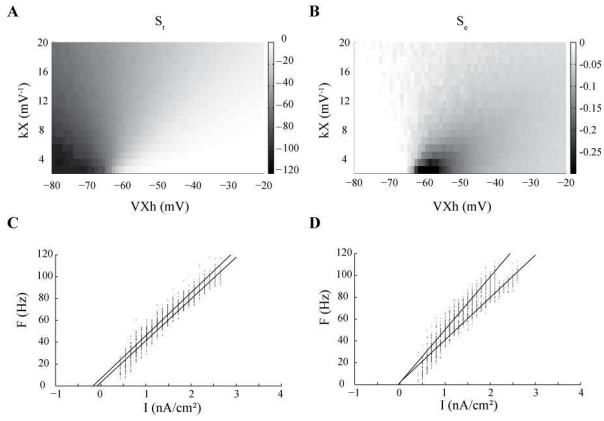


Figure 2. Cartes de sensibilité du seuil (A) et de l'efficacité (B) en fonction du potentiel de demi activation (V_{Xh}) et de la pente de l'activation (k_X) de la conductance étudiée. (C) Les conductances infraliminaires (ici $V_{Xh}=-50\text{mV}$, $k_X=15\text{mV}$) affectent le seuil de la relation I - f des neurones, tandis que (D) les conductances supraliminaires (ici $V_{Xh}=-30\text{mV}$, $k_X=5\text{mV}$) affectent leur efficacité. (A-D) $V_X=V_{Na}$, $p=1$, $\tau_X=1\text{ms}$.

Simulations biophysiques : cartes de sensibilités

En premier lieu, nous avons quantifié la sensibilité du seuil et de l'efficacité de la relation I - f du neurone à une conductance g_X en fonction de la nature de celle-ci (V_{Xh} et k_X déterminant le caractère *infra* ou *supra*-liminaire ; $p=1$, $\tau_x=1$, $V_X=V_{Na}$). Ces cartes de sensibilité (voir figure 2A et B) montrent que les changements de seuil résultent de modifications de conductances *infra* (activées dans toute la gamme de potentiels entre le potentiel de repos V_R et le seuil du potentiel d'action V_S), tandis que les changements de conductances *supra* modifient principalement l'efficacité de la relation I - f des neurones (figure 2C et D). L'augmentation de la puissance de l'activation produit essentiellement un déplacement de la frontière entre ces deux domaines mais ne change pas qualitativement les résultats (voir figure 3A et B).

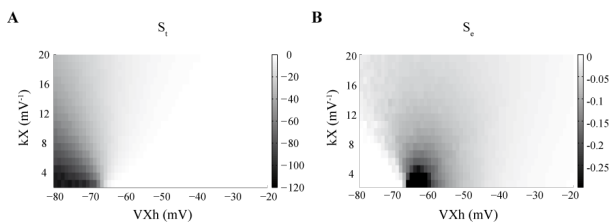


Figure 3. Impact de la puissance de l'activation. L'augmentation de la puissance de l'activation ($p=3$) modifie la frontière entre les domaines *infra* et *supra* aussi bien pour les sensibilités du seuil (A) que pour les sensibilités de l'efficacité (B). $V_X=V_{Na}$.

Approche analytique

Ici, le but est de simplifier le système d'équations différentielles du modèle biophysique pour obtenir des expressions théoriques du seuil et de l'efficacité de la relation I - f en fonction de g_X et de P_X . Le système a été simplifié en utilisant des hypothèses différentes selon le

type de conductance étudiée, *infra* ou *supra*. Il apparaît que la frontière observée dans les simulations biophysiques entre domaines *infra* et *supra* correspond analytiquement aux points de l'espace (V_{Xh} , k_X) pour lesquels l'activation de la conductance (m_X^p) est de 0,15 en V_R .

Conductances infra

On fait ici l'hypothèse, justifiée expérimentalement, que les conductances *infra* ont des activations très rapides et linéaires en fonction du voltage entre V_R et V_S . On peut alors résoudre analytiquement le système. La sensibilité du seuil aux variations de g_X s'exprime comme

$$S_S = \frac{1}{2^p} (V_M - E_X) \left(1 + \frac{p(V_M - V_{Xh})}{2k_X}\right)$$

où $V_M = (V_R + V_S)/2$. En revanche, la sensibilité de l'efficacité est nulle : l'efficacité est indépendante de g_X . Ces résultats sont consistants qualitativement et quantitativement avec ceux obtenus par les simulations biophysiques (voir figure 4 A et C).

Conductances supra

Pour ces conductances, l'activation (m_x) est considérée comme décroissant exponentiellement avec le temps entre deux potentiels d'action, avec $\tau_x \ll \tau_m$. Sous ces hypothèses, la sensibilité de l'efficacité du neurone s'exprime comme

$$S_e = (m_+ - m_{isi})(V_M - E_X)\tau_x P_{p-1}$$

où m_{isi} et m_+ représentent respectivement l'activation moyenne durant l'intervalle interspike et à la fin potentiel d'action, et P_{p-1} est :

$$P_p = \sum_{k=0}^p a_k m_{isi}^k m_+^k$$

Notamment pour $p=1$, $P_0=1$. En revanche, sensibilité du seuil est nulle : le seuil est indépendant de g_X . De même ces résultats sont consistants qualitativement et quantitativement avec ceux obtenus par les simulations biophysiques (voir figure 4 B et D).

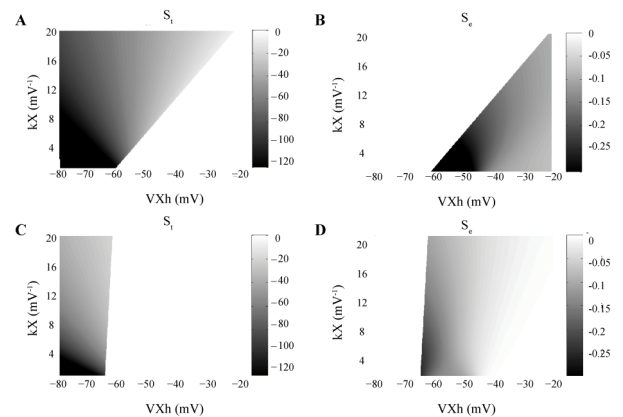


Figure 4. Résultats analytiques : carte de sensibilités pour les conductances *infra* (A et C) et *supra* (B et D) pour $p = 1$ (A et B) et $p = 3$ (C et D). Les résultats analytiques permettent de rendre compte des sensibilités du seuil (A) et de l'efficacité (B) quantifiées par les simulations biophysiques, ainsi que de l'impact de la

puissance de l'activation sur ces sensibilités et sur la frontière entre domaines *infra* et *supra*.

Combinatoire des effets plastiques

Enfin, nous avons montré analytiquement que (i) les modifications de *seuil* résultant de la plasticité de plusieurs conductances *infra* se somment linéairement ; (ii) les modifications d'*efficacité* résultant de la plasticité de plusieurs conductances *supra* se somment linéairement ; (iii) les modifications résultant de la plasticité de conductances *infra* et *supra* (i.e. de *seuil* et d'*efficacité*) sont indépendantes. Ces résultats permettent de prédire par simple *sommation* les modifications de *seuil* et d'*efficacité* dans le cas « physiologique » d'un neurone possédant un nombre arbitraire de conductances plastiques.

4. Conclusion

Nous avons montré, par des modèles de type Hodgkin-Huxley et intègre-et-tire que la plasticité de conductances membranaires non synaptique peut entraîner des modifications radicalement différentes de la relation entrée-sortie des neurones. Ainsi, les conductances activées de type *infra* modifient le *seuil* de la relation *I-f* tandis que les canaux ioniques *supra* influent sur l'*efficacité* du neurone.

Ces résultats constituent une interprétation directe, en terme de courants ioniques probablement impliqués, des données obtenues *in vivo* [4], qui indiquent l'indépendance des changements de *seuil* et de *gain* de la relation *I-f* des neurones pyramidaux du cortex moteur chez le rat.

Pour agrandir le champ d'application de nos résultats, nous étudions actuellement l'impact de l'*inactivation* des courants intrinsèques sur la fonction de transfert des neurones.

La présente étude paramétrique ne rend pas compte de tous les phénomènes de plasticité intrinsèque, tels que les modifications d'intégration dendritique des potentiels post-synaptiques [7], ou de patron temporel de la décharge neuronale [8]. Ainsi, seul l'effet sur la relation *I-f* moyenne a été étudié, le codage en fréquence moyenne représentant tout de même environ 80% de l'information transmise par les neurones [9].

Le travail d'analyse que nous avons développé pourrait permettre de simuler simplement des phénomènes de plasticité intrinsèque observés *in vivo* et *in vitro* dans des modèles de réseaux neuronaux basés sur les taux moyens de décharge et d'étudier leur impact au plan fonctionnel.

Enfin, les résultats de cette étude indiquent que les neurones peuvent modifier la distribution des entrées auxquelles ils vont répondre (plasticité du *seuil*), indépendamment de la distribution des réponses à ces entrées (plasticité de l'*efficacité* ou du *gain*). Il est donc possible que ces formes de plasticité intrinsèque obéissent à des principes de régulation distincts. Cependant de telles règles reliant l'historique de l'activité de décharge aux modifications de conductances (donc de fonction de transfert) restent à déterminer.

References

- [1] S. J. Martin, P. D. Grimwood & R.G.M. Morris, Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis, *Annu Rev Neurosci* 23, 2000, 649-711.
- [2] D.J. Schulz, Plasticity and stability in neuronal output via changes in intrinsic excitability: it's what's inside that counts, *The Journal of Experimental Biology* 209, 2006, 4821-4827.
- [3] G. Daoudal & D. Debanne, Long-Term Plasticity of Intrinsic Excitability: Learning Rules and Mechanisms, *Learn. Mem.* 10, 2003, 456-465.
- [4] J. Paz, S. Mahon, P. Tiret, S. Genet, B. Delord & S. Charpier, Bidirectional and heterogeneous expression of long-term intrinsic plasticity in motor cortex neurons *in vivo*, soumis à *J. Neuroscience* [Paper #JN-RM-3127-08].
- [5] D. Gollomb & Y. Amitai, Propagating Neuronal Discharges in Neocortical Slices: Computational and Experimental Study, *J. Neurophysiol.* 78, 1997, 1199-1211.
- [6] B. Delord, P. Baraduc, Costalat R., Burnod Y. & E. Guigon, A Model Study of Cellular Short-Term Memory Produced by Slowly Inactivating Potassium Conductances, *Journal of Computational Neuroscience* 8, 2000, 251-273.
- [7] J.C. Magee & D. Johnston, Plasticity of dendritic function, *Current Opinion in Neurobiology* 15, 2005, 334-342.
- [8] W. Zhang, J.H Shin & D.J. Linden, Persistent changes in the intrinsic excitability of rat deep cerebellar nuclear neurones induced by EPSP or IPSP bursts, *J Physiol* 561, 2004, 703-719.
- [9] M. J. Tovée, E. T. Rolls & Treves, A, Information encoding and the responses of single neurons in the primate temporal visual cortex, *J. Neurophysiol.* 70, 1993, 640-654.