



Rôle de l'inhibition intra- et inter-glomérulaire dans la synchronisation neuronale et le codage phéromonal chez *manduca sexta*

Hana Belmabrouk, Jean-Pierre Rospars, Jeel Ezzine, Dominique Martinez

► To cite this version:

Hana Belmabrouk, Jean-Pierre Rospars, Jeel Ezzine, Dominique Martinez. Rôle de l'inhibition intra- et inter-glomérulaire dans la synchronisation neuronale et le codage phéromonal chez *manduca sexta*. Deuxième conférence française de Neurosciences Computationnelles, "Neurocomp08", Oct 2008, Marseille, France. hal-00331601

HAL Id: hal-00331601

<https://hal.science/hal-00331601>

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.

RÔLE DE L'INHIBITION INTRA ET INTER GLOMÉRULAIRE DANS LA SYNCHRONISATION NEURONALE ET LE CODAGE PHÉROMONAL CHEZ *MANDUCA SEXTA*

Hana Bel Mabrouk

LORIA, Campus Scientifique
54506 Vandoeuvre-lès-Nancy,

France

email: belmabro@loria.fr

Jean-Pierre Rospars

INRA, Route de Saint Cyr
78026 Versailles Cedex,

France

email: rospars@versailles.inra.fr

Jejel Ezzine

Unité signaux et systèmes, ENIT
BP 37, Le Belvedere, 1002 Tunis,

Tunisie

email: jejel.ezzine@enit.rnu.tn

Dominique Martinez

LORIA-CNRS, Campus Scientifique
54506 Vandoeuvre-lès-Nancy,

France

email: dominique.martinez@loria.fr

RÉSUMÉ

Une synchronisation neuronale est observée dès le premier étage de traitement du système olfactif, à savoir le lobe antennaire chez l'insecte. Dans le cas du papillon de nuit *Manduca sexta*, cette synchronisation est plus importante en présence du mélange phéromonal qu'en présence d'un composé simple. Dans cet article, nous proposons un modèle du complexe macroglomérulaire qui reproduit les données expérimentales et permet de mettre en lumière le rôle de l'inhibition intra- et inter-glomérulaire dans la synchronisation neuronale et le codage phéromonal.

MOTS CLÉS

lobe antennaire, inhibition, rebond post-inhibiteur, synchronisation.

1 Introduction

Chez l'insecte, l'olfaction contribue à la survie de l'espèce. Elle permet à l'animal de trouver sa nourriture, d'identifier ses partenaires sexuels et de choisir une plante hôte pour sa ponte. L'information olfactive portée par les molécules odorantes est captée et transformée en train de potentiel d'action (PA) par les neurones récepteurs olfactifs (NROs) dont les axones se projettent dans les lobes antennaires du cerveau. Ces lobes sont le premier étage de traitement de l'information olfactive chez l'insecte. Ils sont constitués notamment de neurones excitateurs, dits neurones de projection (NPs), interconnectés via des inter-neurones inhibiteurs, dits neurones locaux (NLs). Les synapses entre ces 3 types principaux de neurones ont lieu dans des structures bien délimitées, les glomérules, qui sont au nombre d'une soixantaine. Généralement, les insectes mâles possèdent des glomérules plus gros, spécifiquement dédiés à la reconnaissance de la phéromone sexuelle émise par la femelle. Ces macroglomérules, dont le nombre est égal au nombre de composés du mélange phéromonal, constituent le complexe macroglomérulaire. Ce système offre un exemple de choix pour l'étude des mécanismes olfactifs car il met en jeu des ligands (phéromones) connus et peu nombreux et un réseau neuronal spécialisé [1, 2, 3, 4, 5].

Chez le papillon de nuit *Manduca sexta*, les deux

composés principaux de la phéromone sont deux hydrocarbures, le bombykal (BAL) et le E,Z-11,13-pentadecadienal (C15). Le complexe macroglomérulaire comprend trois glomérules: le cumulus, le toroïde et le fer à cheval [6, 5]. Les NPs sont uniglomérulaires avec des dendrites qui arborisent dans un seul glomérule. Ainsi, les NPs connectés au toroïde (réciproquement au cumulus) répondent au BAL (réciproquement au C15) par une augmentation de leur fréquence de décharge (voir Figure 1A). La latence de la décharge, de l'ordre de la centaine de milliseconde, suggère que les NPs sont connectés aux récepteurs olfactifs par un chemin indirect, impliquant une inhibition intra-glomérulaire via les NLs [7, 8]. Les NPs connectés au toroïde (réciproquement au cumulus) répondent au composé C15 (réciproquement BAL) par une hyperpolarisation de leur potentiel de membrane, ce qui suggère l'existence d'une inhibition inter-glomérulaire [9]. En présence du mélange BAL/C15, les NPs présentent une réponse plus complexe alternant phases d'excitation et d'inhibition et sont mieux synchronisés qu'en présence d'un seul composé (voir Figure 1B). Quel rôle joue l'inhibition intra- et inter-glomérulaire dans la synchronisation neuronale et le codage du mélange phéromonal ? Pour répondre à cette question, nous proposons dans cet article un modèle du complexe macroglomérulaire dans lequel l'inhibition intra- et inter-glomérulaire permet une synchronisation neuronale par un mécanisme de réinitialisation du potentiel de membrane.

2 Modèles de neurones

Afin de comprendre le rôle de l'inhibition intra- et inter-glomérulaire, nous modélisons le complexe macroglomérulaire du *Manduca sexta*. Dans un premier temps, nous utilisons des modèles de neurones à conductances : le modèle d'*Av-Ron et Rospars* pour les NPs [7, 10] et le modèle de *Hodgkin et Huxley* pour les NLs [11]. Dans un deuxième temps, nous simplifions ces modèles pour arriver à des modèles de neurones intègre-et-tire.

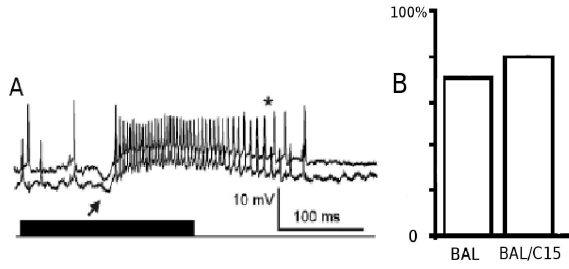


Figure 1. Réponse et synchronisation des NPs. A. Réponse du modèle à conductances de NPs du toroïde au mélange BAL/C15. La durée de stimulation est indiquée par la barre noire. La bouffée de PAs émise par les NPs arrive après une latence de l'ordre de 100 ms, suggérant que les NPs ne sont pas directement excités par les NROs. Une hypothèse pour expliquer cette latence de décharge est que les NPs émettent par rebond post-inhibiteur, appelé aussi désinhibition [8]. Avant la bouffée de PAs, le potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI) indiqué par la flèche n'apparaît qu'en présence du mélange BAL/C15, traduisant ainsi une inhibition inter-glomérulaire. B. Taux de synchronisation mesuré comme le pourcentage des PAs synchronisés entre les deux NPs du toroïde en présence du mélange BAL/C15 et en présence du composé simple BAL. (Figure modifiée de [8] avec permission).

2.1 Modèles de neurones à conductances

- **Modèle de NPs** Le modèle décrit en [7, 10] est un modèle à conductances à quatre équations différentielles qui permet de reproduire la latence de décharge observée dans les NPs biologiques (Figure 1A). La simulation d'une injection de courant hyperpolarisant pendant 100 ms produit une bouffée de PAs par rebond post-inhibiteur avec une latence de 50 ms (Figure 2).

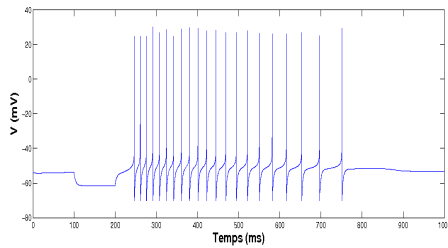


Figure 2. Réponse du modèle de neurone à un courant négatif de courte durée entre 100 et 200 ms.

- **Modèle de NLs** Les rares enregistrements de NLs de *Manduca sexta* indiquent qu'ils émettent des PAs sodiques. Le modèle de NLs que nous proposons

d'utiliser est dérivé du modèle de Hodgkin et Huxley [11].

2.2 Modèles de neurones simplifiés

Bien que les modèles à conductances de NPs et NLs présentent une certaine plausibilité biologique, ils restent difficiles à simuler et à analyser mathématiquement. Nous proposons donc de réduire ces modèles à conductances en modèles à deux équations différentielles seulement pour permettre, d'une part, la caractérisation de leur dynamique par analyse du plan de phase et, d'autre part, la simulation répétée de réseaux à connectivité aléatoire. La méthode de réduction de modèle que nous utilisons est basée sur celle de *Kepler et al.* [12] qui permet d'aboutir au modèle à deux équations différentielles suivant :

$$C \frac{dV}{dt} = f(V, u) \quad (1)$$

$$\frac{du}{dt} = g(V, u) \quad (2)$$

Les fonctions f et g , données dans [12], restent cependant très complexes. Nous effectuons donc une deuxième étape pour simplifier f en une fonction quadratique et g en une fonction linéaire. Le modèle final de NPs et NLs s'écrit alors comme le modèle d'*Izhikevitch* [13] :

$$C \frac{dV}{dt} = k_1 V^2 + k_2 V + I - u \quad (3)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bV - u) \quad (4)$$

Pour le NP, $C = 1 \text{ pF}$, $k_1 = 0,133$, $k_2 = 13,862$, $a = 0.02$ et $b = 1$. Pour le NL, $C = 1 \text{ pF}$, $k_1 = 0.04$, $k_2 = 5$, $a = 0.01$ et $b = 0.25$.

3 Modèles du complexe macroglomérulaire

Pour comprendre le rôle de l'inhibition intra- et inter-glomérulaire dans le codage du mélange phéromonal, nous utilisons différents modèles de complexité croissante. Un modèle simple faisant intervenir un unique glomérule (cumulus) est tout d'abord utilisé pour étudier le rôle de l'inhibition intra-glomérulaire. Ce modèle est ensuite complété par une voie inhibitrice inter-glomérulaire provenant du deuxième glomérule (toroïde). Nous proposons enfin un modèle du complexe macroglomérulaire sous la forme d'un réseau à connectivité aléatoire permettant de reproduire les caractéristiques de la réponse observée en figure 1, à savoir la latence de décharge, l'apparition du PPSI et une meilleure synchronisation des NPs en présence du mélange BAL/C15. Les modèles ont été programmés en C et les simulations ont été faites en utilisant une méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 avec un pas de temps de 0.05 ms.

3.1 Inhibition intra-glomérulaire

La figure (3) présente un réseau basique uniglomérulaire constitué de seulement cinq neurones. En l'absence de stimulus, l'activité spontanée du neurone local NL2 empêche l'émission des neurones de projection. En présence du stimulus C15, le neurone local NL1, excité par les NROs, inhibe NL2 et fait émettre les neurones de projection par rebond post-inhibiteur.

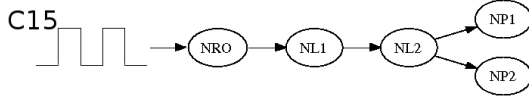


Figure 3. Schéma de connexion intra-glomérulaire permettant l'émission des NPs par rebond post-inhibiteur. Le stimulus (C15) arrive sous la forme d'un créneau de courant dépolarisant sur le neurone local NL1 qui inhibe NL2. L'inhibition spontanée de NL2 sur les NPs est ainsi bloquée. Les NPs déchargent alors grâce au mécanisme de rebond post-inhibiteur.

La figure 4 présente les résultats de simulation du réseau uniglomérulaire (figure 3). Les modèles de neurones sont donnés par les équations (3) et (4).

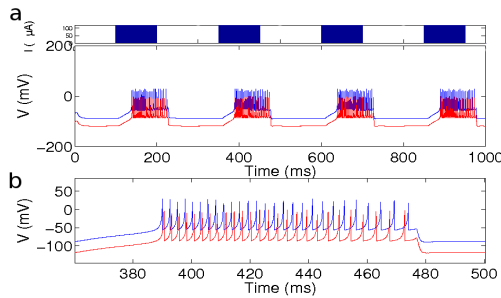


Figure 4. *a*- Simulation du réseau uniglomérulaire de la figure 3. Réponse des deux NPs appartenant au même glomérule stimulé par le composé C15. *b*- Détail des potentiels de membranes des NPs simulés entre 300 et 500 ms.

Un PA arrivant sur une synapse produit un événement post-synaptique sous la forme d'une exponentielle décroissante $g \exp(-t/\tau)$ où la conductance synaptique $g = -2\mu S$ pour une connexion NL-NL et $g = -1.1\mu S$ pour une connexion NL-NP. En présence de C15, les NPs répondent d'une façon synchrone (Figure 4b). La mesure de la synchronisation montre que 72% des PAs émis par les deux NPs sont synchronisés. Ce taux est cependant moins élevé que celui de 82% trouvé expérimentalement par *Lei et al.* [8]. Cette différence s'explique en partie par la fenêtre de synchronisation très

réduite de 1 ms que nous avons utilisée pour considérer que deux PAs sont synchrones.

3.2 Inhibition inter-glomérulaire

Le modèle uniglomérulaire précédent est complété par une voie inhibitrice inter-glomérulaire provenant du deuxième glomérule (toroïde). Dans la figure 5, les neurones ont les mêmes caractéristiques que précédemment. Lorsque le réseau est stimulé par le C15 seul, la réponse des NPs est la même que dans la figure 2. Lorsqu'il est stimulé par le BAL seul, les NPs sont inhibés par le NL2. En présence du mélange BAL/C15, la réponse des NPs se traduit par l'apparition d'un PPSI suivi d'une bouffée de PAs émis par rebond post-inhibiteur (voir figure 5).

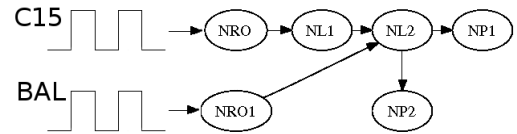


Figure 5. Schéma de connexion inter-glomérulaire permettant l'apparition d'un PPSI et la décharge des neurones de projection par rebond post-inhibiteur en présence du mélange BAL/C15. Ce mélange arrive sous la forme d'un créneau de courant dépolarisant sur les neurones locaux NL1 et NL2. Le neurone NL2 inhibe les NPs ce qui se traduit par l'apparition d'un PPSI et, après un certain délai synaptique, NL1 inhibe NL2. Les NPs déchargent alors grâce au mécanisme de rebond post-inhibiteur.

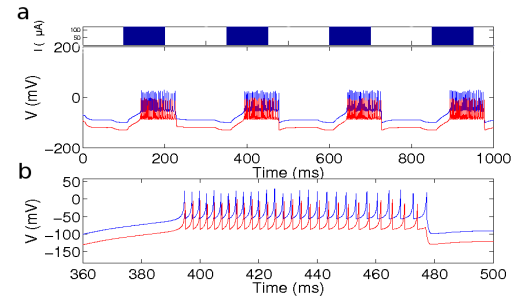


Figure 6. *a*- Simulation du réseau multiglomérulaire de la figure 5. Réponse des deux NPs appartenant au même glomérule stimulé par le mélange BAL/C15. *b*- Détail des potentiels de membranes des NPs simulés entre 300 et 500 ms.

La figure 6 présente les résultats de simulation du réseau multiglomérulaire (figure 5). Le taux de synchronisation mesuré entre les deux NPs est de 82%, ce qui est plus élevé que dans le cas uniglomérulaire (72%). On suppose au deux PAs sont synchrones si la différence en-

tre leur temps d'émission est inférieure à la demi-période moyenne d'émission (la période moyenne étant l'inverse de la fréquence moyenne d'émission).

Pour nos simulations, nous introduisons une certaine variabilité sur les entrées reçues par les neurones ainsi que sur leurs états initiaux. Le taux de synchronisation est ainsi un moyennage sur le taux de synchronisation de 1000 simulations différentes. La figure 7 compare les taux de synchronisation obtenus expérimentalement et par simulation, en présence du composé C15 seul ou du mélange BAL/C15. Dans les deux cas, une amélioration du taux de synchronisation d'environ 10% est obtenue en présence du mélange BAL/C15. Ceci s'explique par le fait que l'inhibition inter-glomérulaire produit un PPSI permettant de relaxer les NPs vers un même point fixe et donc "d'oublier" leurs états passés. Dès que l'inhibition disparaît, les NPs démarrent avec des conditions initiales proches, ce qui améliore leur synchronisation.

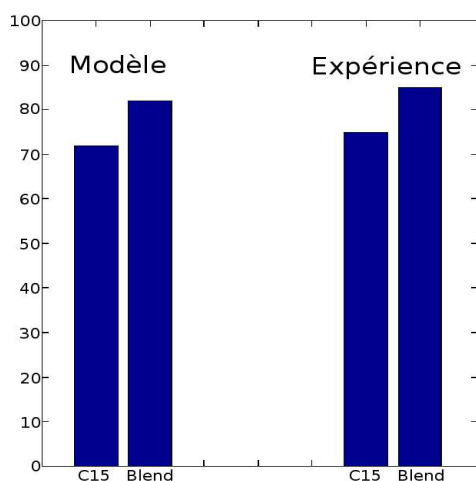


Figure 7. Comparaison du taux de synchronisation de deux NPs appartenant au même glomérule en présence du composé C15 seul ou du mélange BAL/C15. Les résultats expérimentaux sont extraits de [8].

3.3 Réseau à connectivité aléatoire

Nous généralisons ici les modèles ad hoc de la section précédente pour obtenir des résultats plus plausibles biologiquement. Dans notre modèle du complexe macroglomérulaire, les NROs, NLs et NPs se connectent aléatoirement avec une probabilité de 0.5 selon les règles suivantes :

Règle 1 Inhibition intra-glomérulaire : Un NL reçoit une entrée d'un NRO-BAL ou NRO-C15.

Règle 2 Inhibition inter-glomérulaire : Un NL-C15 (resp. NL-BAL) inhibe un NL-BAL (resp. NL-C15) ou un NP.

Règle 3 NP uniglomérulaire : Un NP-C15 (resp. NP-BAL) ne reçoit pas d'entrée directement d'un NL-BAL (resp. NL-C15).

Ces règles, résumées dans la figure 8, nous ont permis de générer des réseaux à connectivité aléatoire reproduisant les résultats obtenus précédemment avec des modèles ad hoc. Nous ne reportons pas les résultats ici par manque de place.

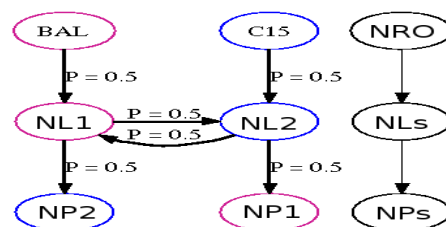


Figure 8. Réseau générique à connectivité aléatoire dans le glomérule du *Manduca sexta*.

4 Conclusion

Dans cet article, nous avons proposé un modèle du complexe macroglomérulaire qui reproduit les données expérimentales et permet de mettre en lumière le rôle de l'inhibition dans la synchronisation neuronale et le codage phéromonal. L'inhibition intra-glomérulaire est responsable de la latence de décharge des NPs qui émettent par désinhibition ou rebond post-inhibiteur. L'inhibition inter-glomérulaire produit une hyperpolarisation des NPs qui se traduit par une meilleure synchronisation en présence du mélange phéromonal.

References

- [1] T.A. Christensen, B.P. Waldrop, I.D. Harrow, J.G. Hildebrand, Local interneurons and information processing in the olfactory glomeruli of the moth *Manduca sexta*, *Journal of Comparative Physiology A*, 173, 1993, 385-399.
- [2] T.A. Christensen, G. D'Alessandro, J. Lega, J.G. Hildebrand, Morphometric modeling of olfactory circuits in the insect antennal lobe: I. Simulation of spiking Local interneurons, *BioSystems*, 61, 2001, 143-153.
- [3] U. Homberg, T.A. Christensen, J.G. Hildebrand, Structure and function of deutocerebrum in insects, *Annual Reviews*, 34, 1989, 477-501.
- [4] J.-P. Rospars, Structure and development of the insect antennodeutocerebral system. *Int. J. Insect Morphol. Embryol.*, 17:243-294, 1988.
- [5] J.-P. Rospars, J. Hildebrand, Sexually dimorphic and isomorphic glomeruli in the antennal lobes of the sphinx moth *Manduca sexta*, *Chemical Senses*, 25:119-129, 2000.
- [6] S.G. Matsumoto and J.G. Hildebrand, Olfactory mechanisms in the moth *Manduca sexta*: response characteristics and morphology of central neurons in the antennal lobes, *Proceeding of Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 213, 1981.
- [7] E. Av-Ron, J.P. Rospars, Modeling insect olfactory neuron signaling by a network utilizing disinhibition, *BioSystems*, 36, 1995, 101-108.

- [8] H. Lei, T.A. Christensen, J.G. Hildebrand, Local inhibition modulates synchronization of glomerulus-specific output neurons, *Nature*, 5(6), 2002, 557-563.
- [9] T.A. Christensen, H. Mustaparta, J.G. Hildebrand, Discrimination of sex pheromone blends in the olfactory system of the moth, *Chemical Senses*, 14(3), 1989, 463-477.
- [10] E. Av-Ron, J.F. Vibert, A model for temporal and intensity coding in insect olfaction by a network of inhibitory neurons, *BioSystems*, 39, 1996, 241-250.
- [11] A. L. Hodgkin, and A. F. Huxley, A quantitative description of ion currents and its applications to conduction and excitation in nerve membranes, *J. Physiol. (Lond.)*, 1952, 117:500-544.
- [12] T.B. Kepler, L.F. Abott, E. Marder, Reduction of conductance-based neuron models, *Biological Cybernetics*, 66, 1992, 381-387.
- [13] E.M. Izhikevich, Dynamical Systems in Neuroscience, *The MIT press*, 2006.