

Université Lumière Lyon 2

Ecole doctorale de sciences cognitives

Laboratoire Neurosciences Sensorielles Comportement Cognition

**Rôle des synapses dendrodendritiques entre cellules mitrales et
cellules granulaires dans la dynamique fonctionnelle du bulbe
olfactif ; une approche modélisatrice.**

François David

Thèse de doctorat de Sciences Cognitives, Neurosciences

Le 8 juin 2007

Jury :

Nathalie Buonviso	Directrice
Gilles Sicard	Directeur, Président du Jury
Christiane Linster	Co-directrice
Rémi Gervais	Examineur
Boris Gutkin	Rapporteur
Paul Salin	Rapporteur

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Remerciements

Cette thèse a été réalisée principalement grâce à Nathalie Buonviso, qui m'a accepté comme étudiant, et a guidé mes recherches en quasi parfaite harmonie avec mes attentes scientifiques. Je la remercie aussi pour son soutien, ses conseils, et son enthousiasme toujours présents.

A cette occasion, je remercie aussi Gilles Sicard, mon directeur administratif qui a apporté son soutien pour la réalisation de cette thèse.

Je remercie Christiane Linster qui a financé une partie de cette thèse, m'a permis de confronter mes idées, m'a appris une certaine efficacité de travail lors de mon séjour à Ithaca et m'a fait notamment participer à ce séjour à Woods Hole qui reste pour moi un référence pour le travail dans une atmosphère idéale.

Je remercie aussi Thomas Cleland pour la collaboration effectuée à Ithaca et les discussions détaillées sur le bulbe olfactif.

Je remercie aussi Etienne Hugues qui m'a suivi tout au long de cette thèse, m'a appris le plus de choses dans le domaine des neurosciences théoriques, m'a toujours proposé ses idées nouvelles et enfin pour le travail que nous avons effectué ensemble.

Je remercie Dominique Martinez qui m'a permis d'initier cette thèse et m'a toujours proposé son aide et son soutien qui m'ont été utiles.

Je remercie les directeurs du laboratoire tout d'abord Lionel Collet qui a accepté le principe de cette thèse ainsi que Rémi Gervais actuel directeur.

Ensuite je remercie les personnes avec qui j'ai discuté, échangé scientifiquement je pense notamment à Yi Zhou qui fait partie de mes références en matière de patience pour expliquer les choses.

Dans mon équipe, je remercie aussi beaucoup Nicolas Fourcaud-Trocme, pour avoir donné un cadre physique et mathématique à mes interrogations, hypothèses, questions théoriques et ce genre de choses pour lesquelles on ne trouve personne en général.

Pour les discussions, je remercie aussi Corine Amat et Philippe Litaudon qui ont permis à l'équipe d'être soudée et sympathique.

Hors catégorie, je remercie Samuel Garcia pour son aide informatique et son sens du partage du travail dans l'équipe dont il fait un peu partie.

Je dois dire merci aussi à Nadine Ravel avec qui j'ai pu discuter de la façon d'aborder les questions techniques et scientifiques.

Merci aussi à mes collègues de bureau Agnès, Tristan et Pascaline et précédemment Alexandre A et Alexandre H qui m'ont supporté et même soutenu dans les moments difficiles. Je leur dois beaucoup et j'espère qu'ils ne m'en voudront pas trop de ne pas leur rendre en partant avant eux.

Enfin, merci aussi à la région Rhône-Alpes qui a financé une partie de mon séjour aux Etats-Unis par le programme Eurodoc.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Préambule

Ce travail a été réalisé dans l'équipe « Intégration des signaux olfactifs et processus dynamiques » dirigée par Nathalie Buonviso et le laboratoire de physiologie computationnelle de Cornell University (Ithaca, NY) dirigé par Christiane Linster. Il a été guidé par le souhait d'explorer la fonction cognitive de l'olfaction au niveau de ce qui la caractérise la mieux : son activité électrophysiologique.

Le but de l'étude était de modéliser l'activité électrophysiologique de l'olfaction qui met en jeu plusieurs structures cérébrales associées. L'étude est fondée principalement sur les enregistrements effectués in vivo sur le rat, par le laboratoire NSCC (Neuroscience Sensorielle, Cognition, Comportement) de l'université Lyon 1-CNRS spécialisé dans ce domaine.

L'approche computationnelle a permis d'intégrer les diverses observations expérimentales, de tester un grand nombre d'hypothèses et étendre la compréhension intuitive et formalisée des résultats expérimentaux. Elle a aussi permis de guider l'exploration expérimentale pour converger vers des modèles explicitant les expériences.

Je précise que mon travail sur l'ensemble de cette thèse concerne la partie théorique et une partie des traitements des données expérimentales et n'inclue pas les enregistrements des données expérimentales réalisées dans l'équipe de Nathalie Buonviso.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Table des matières :

Introduction	9
1 Les odeurs : qu'est-ce que c'est?.....	11
1.1 Le percept olfactif et son contexte	11
1.2 Les formes du stimulus olfactif.....	12
1.3 Les problèmes à résoudre pour le système olfactif	13
1.3.1 Problème de la segmentation des composés	13
1.3.2 Problème de la perception d'ensemble d'une odeur	15
2 Le bulbe olfactif, une unité computationnelle	17
2.1 Organisation anatomique du bulbe olfactif.....	18
2.2 La dynamique du bulbe : Interactions d'oscillateurs à plusieurs fréquences.....	20
2.2.1 Les rythmicités dans la bande θ	23
2.2.1.1 Les activités du bulbe olfactif aux fréquences θ	23
2.2.1.2 Les origines de cette rythmicité	23
2.2.1.2.1 Les origines extra-bulbaires	23
2.2.1.2.2 Les origines intra-bulbaires.....	25
2.2.1.3 Conséquences des oscillations θ sur le codage des odeurs	26
2.2.1.4 Interactions dynamiques aux fréquences θ	27
2.2.2 Les rythmicités dans la bande γ (30 à 90Hz)	28
2.2.2.1 Les activités du bulbe olfactif aux fréquences γ	28
2.2.2.1.1 Les potentiels de champs locaux.....	28
2.2.2.1.2 Les activités unitaires des cellules	28
2.2.2.2 Origines de cette rythmicité : internes au BO	29
2.2.2.2.1 Les interactions synaptiques.....	29
2.2.2.2.2 Les dynamiques neuronales intrinsèques.....	31
2.2.2.3 Conséquences des oscillations γ sur le codage des odeurs.....	32
2.2.2.4 Interactions des activités aux fréquences γ	32
2.2.3 Les rythmicités aux fréquences β (10 à 30Hz).....	33
2.2.3.1 Les activités du bulbe olfactif aux fréquences β	33
2.2.3.2 Les origines de cette rythmicité	34
2.2.3.2.1 Les origines extra-bulbaires	34
2.2.3.2.2 Les origines intra-bulbaires.....	34
2.2.3.3 Conséquences des oscillations β sur le codage des odeurs ?.....	34
2.3 Anatomie, Dynamiques et Fonctions.....	35
Conclusions des données biologiques.....	36
3 Modèles dynamiques et fonctionnels du bulbe olfactif	37
3.1 Théorie de codage statique combinatoire.....	37
3.1.1 Fondements biologiques et théoriques	37
3.1.2 Limites de la théorie par codage combinatoire	38
3.2 Théorie de codage temporel à dynamique lente.....	40
3.2.1 Fondements biologiques et théoriques	40

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

3.2.2	Limites et extension au système du mammifère	41
3.3	Théorie de codage temporel rapide	42
3.3.1	Fondements biologiques et théoriques.	42
3.3.2	Limites du modèle	44
3.4	Les modèles plus réalistes	44
3.4.1	Le modèle Davison et al, 2003, issu de Bhalla et Bower 1993	45
3.4.2	Le modèle de Galan, Fourcaud-Trocmé et al 2006 : un lien entre précision biologique et fonctionnalité.....	47
	Conclusion sur les modèles	48
	Problématique.....	49
	Résultats Partie 1: L'inhibition dendrodendritique shuntante peut régulariser l'organisation temporelle des décharges des cellules mitrales	53
	Résultats Partie 2 :	73
	A l'échelle du réseau :.....	73
	Interprétations Computationnelles des Dynamiques Oscillatoires du Bulbe Olfactif.....	73
	Résultats Partie 3: L'entraînement spécifique des cellules mitrales pendant les oscillations γ dans le bulbe olfactif de rat.	109
	DISCUSSION	147
4	Synthèse comparative des résultats	148
5	Implications dynamiques et expérimentales	153
5.1	Synchronisations d'origines synaptiques	153
5.2	Confrontations expérimentales.....	155
5.2.1	La place des spikes dans la dynamique	155
5.2.2	Les phases prédites par le modèle	157
6	Codage: du mode perceptif au mode cognitif	159
6.1	Les oscillations γ et la perception d'ensemble	159
6.2	Les oscillations β et la segmentation en perspective.....	161
6.3	Du γ au β , un modèle d'apprentissage ?.....	162
	Conclusion.....	164
7	Glossaire.....	165
	Annexe 1: Conférence AMS, Lyon, 2004.	167
	Annexe 2 : Conférence CNS, Madison, 2005	173
	Annexe 4 : Conférence INMED, La Ciotat, 2006	175
	Annexe 5 : Conférence SfN, Atlanta, 2006.....	177
	Annexe 6 : Conférence NeuroComp, Pont-à-Mousson, 2006	179
	Annexe 7 : Conférence CoSyNe, Salt Lake City, 2007.....	- 185 -

Introduction

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

1 Les odeurs : qu'est-ce que c'est?

On examine ici l'information traitée par le sens de l'olfaction pour l'animal dans son environnement naturel. L'information olfactive concerne une grande partie de l'environnement de l'animal et implique une grande partie du système sensoriel et nerveux dont dépendent plusieurs fonctions vitales. Sont donc présentées tout d'abord, les questions physiques, chimiques, biologiques et informationnelles de la perception olfactive qui permettront de mieux comprendre pourquoi cette thèse se focalise sur l'étude des interactions synaptiques du bulbe olfactif.

1.1 Le percept olfactif et son contexte

L'odorat pour les mammifères comme pour la plupart des animaux est à la base de plusieurs fonctions.

Dans l'**alimentation**, l'odorat est essentiel pour juger la qualité d'un aliment ou d'une boisson dont l'odeur reflète la composition. L'odorat fait appel à des fonctions innées et acquises dès les premières étapes de la vie. Le goût des aliments est pour grande partie dû aux odeurs. La diversité des aromates employés pour la cuisine et leur combinaison donne une idée de la complexité à laquelle le sens de l'odorat peut-être soumis. Au-delà du plaisir, fourni par les aliments, c'est une question de survie pour l'animal de reconnaître la présence de quantités infimes d'une substance soit à cause de la toxicité de la substance comme une odeur d'acide, soit à cause du danger auquel elle est associée, comme l'exemple bien qu'il ne soit pas lié à l'alimentation, du THT (une des molécules les plus odorantes qui existe) qui est ajouté au gaz naturel du commerce pour signifier le danger par l'odeur (Cain and Turk, 1985).

Dans la **reproduction**, les odeurs permettent aux individus de se reconnaître (Jacob et al., 2002). Les phéromones gouvernent les phénomènes d'attraction entre individus. Les odeurs sexuelles chez l'animal, issus des fluides corporels comme l'urine, la sueur, les sécrétions de glande exocrine spécialisée, les sécrétions de muqueuses génitale transfèrent des informations sur le potentiel de reproduction des individus (Bigiani et al., 2005). Dans l'espèce humaine, les odeurs naturelles mais peut-être aussi les parfums synthétisés sont capables de déterminer l'attention vis-à-vis des individus de sexe opposé selon le contexte (Lundstrom and Olsson, 2005). Il apparaît que chacun a sa propre sensibilité aux odeurs et juge différemment ces odeurs (Bensafi et al., 2004; Lundstrom et al., 2006). La complexité dans ce domaine conduit aujourd'hui à caractériser les liens qu'il semble exister entre le système majeur d'histocompatibilité, les odeurs émises par un individu et la perception qu'ils en ont (Potts, 2002).

Hormis ces domaines majeurs, l'odorat donne une information sur l'environnement. Ainsi un animal identifie un territoire, détecte un prédateur ou une proie. A titre anecdotique, la mouffette détourne ce système en dégageant une odeur nauséabonde pour faire fuir ses ennemis.

Dans la société humaine actuelle, on découvre ou utilise des fonctions très particulières. Par exemple, l'homme utilise le sens de l'odorat par animal interposé pour la chasse ou la recherche de blessés dans les avalanches avec les chiens, la détection d'explosifs comme les mines avec des rats entraînés, la recherche de truffes grâce aux mouches par

exemple. On a découvert récemment par exemple que certains animaux détectent des maladies chez l'homme (Welsh, 2004; Balseiro and Correia, 2006). Les odeurs sont ainsi parfois accessibles aux animaux et pas à l'homme donnant des perspectives d'applications nouvelles.

Dans des domaines moins bien cernés, l'odorat peut aussi intervenir dans la prise de décision alors que l'individu n'a pas conscience de détecter l'odeur mais où l'odeur influence significativement le choix (Jacquot et al., 2004; Brennan and Kendrick, 2006).

Enfin, en littérature, la description des odeurs donne des informations que la science n'a pas encore su explorer notamment à propos de fonctions cognitives élaborées. Par exemple, Proust et l'épisode de la madeleine (dans « Du côté de chez Swann ») mais aussi Baudelaire dans son poème assez bien intitulé d'un point de vue cognitif « Correspondances » (Baudelaire, les Fleurs du Mal, 1861) (un extrait ci-dessous) évoquent les souvenirs et les aspects multisensoriels des odeurs.

...
Comme de longs échos qui de loin se confondent
Dans une ténébreuse et profonde unité,
Vaste comme la nuit et comme la clarté,
Les parfums, les couleurs et les sons se répondent.
... [Correspondances, Baudelaire, 1861]

L'étude physiologique du système olfactif est cependant récente dans l'histoire scientifique : Ramon y Cajal a étudié l'histologie du système olfactif à la fin du dix-neuvième siècle ; Lord Adrian a étudié l'activité électrophysiologique du bulbe olfactif et écrit en 1942 un rapport sur les oscillations du champs électrique induite par une stimulation odorante (Adrian, 1942; Adrian, 1950). Malgré la découverte récente d'une famille de gènes spécifiques aux familles de neurorécepteurs (Buck and Axel, 1991), le fonctionnement des structures cérébrales impliquées dans le sens de l'olfaction reste peu expliqué.

1.2 Les formes du stimulus olfactif

Le stimulus olfactif est généré par toute matière qui arrive au niveau de la muqueuse olfactive et est capable d'engendrer une activité électrique par l'intermédiaire des neurorécepteurs olfactifs.

Les caractéristiques qui peuvent être liées à ce stimulus sont multiples : sa composition en éléments chimiques, la proportion des composants dans le mélange, la volatilité du mélange et donc la concentration (pression partielle), l'homogénéité du mélange, la reproductibilité d'un échantillonnage à l'autre, sa répartition spatiale dans l'air (Rajan et al., 2006). Il s'agit ici de caractéristiques purement liées au stimulus chimique odorant mais il existe aussi des paramètres de l'environnement qui peuvent influencer notre capacité à sentir comme l'humidité de l'air, et des caractéristiques liées à l'objet odorant qui peuvent jouer sur l'identification, telle que sa présence ou son absence visuelle.

Au-delà de la variété de formes du stimulus olfactif, la perception d'un stimulus odorant est propre à chaque individu. Il est capable de sentir (reconnaître) les odeurs suivant le nombre de récepteurs développés génétiquement et suivant son apprentissage. Les études sur l'olfaction cherchent à décrire ces caractéristiques, à la fois communes et spécifiques aux

individus selon leur vécu, qui leur permettent de différencier les différentes formes du stimulus.

1.3 Les problèmes à résoudre pour le système olfactif

Etant données les caractéristiques du stimulus odorant décrites ci-dessus, un certain nombre de problèmes que le système résout pour accéder à l'information pertinente ont été définis. Les études de perception des mélanges complexes d'odeurs ont montré par exemple que le système olfactif pouvait soit avoir une sensation unique lors de la présentation d'un mélange ou bien une sensation propre à ses composants pris séparément (Linster and Cleland, 2004). Ces problèmes rejoignent ceux de la perception en général tels que celui de savoir « combien d'arbres font une forêt ? »(Navon, 1983), c'est-à-dire comment passer d'une vision à l'échelle locale à celle à une échelle globale et comment à partir de composés individuels on passe ou non à la perception d'un objet unique, on parle aussi de **perception analytique** et de **perception synthétique du stimulus** (Keller and Vosshall, 2004). Ces idées ont d'abord été développées pour le système visuel par l'étude des lois de la Gestalt (« forme » en allemand). Cependant ces lois de la Gestalt (de « la bonne forme », de « bonne continuité », de « proximité », de « similitude », de « destin commun », de « clôture »)(Gurwitsch, 1935) qui s'appliquent au système visuel ne sont pas élucidées pour le système olfactif, ce qui permettrait alors de savoir ce qui détermine la perception sous forme de plusieurs éléments ou bien sous forme d'un seul objet. Cette difficulté est due principalement au caractère hautement dimensionnel du système olfactif dans sa façon de traiter l'information en comparaison du système visuel (Kurtz et al., 2000; Wise et al., 2000).

Le système olfactif doit donc être capable d'effectuer une **segmentation** d'un mélange complexe pour identifier des composants individuels mais aussi au contraire un **regroupement** d'un ensemble d'informations odorantes provenant de plusieurs objets ou fonctions chimiques pour le percevoir comme un seul objet. Le système doit aussi transformer le stimulus en percept de façon relativement **invariante à la concentration**.

1.3.1 Problème de la segmentation des composés

On connaît plus de 10.000 molécules odorantes. Ces molécules, à titre d'exemple : l'isoamylacétate, l'heptanol, le toluène... sont en général à l'état gazeux mais on parle aussi de stimulus odorant pour des molécules solubles dans l'eau que les poissons peuvent sentir comme, par exemple, les acides aminés. Le nombre de ces molécules est plus grand que celui des types de récepteurs qui est limité (Buck and Axel, 1991) à environ 1000 chez le rat et 350 chez l'homme (Zhang and Firestein, 2002; Niimura and Nei, 2006).

De ce rapport déséquilibré entre nombre d'odeurs distinguées et nombre de récepteurs, il apparaît nécessaire et cela a été prouvé expérimentalement que les cellules réceptrices soient sensibles à plusieurs molécules odorantes (Duchamp-Viret et al., 1999). On peut considérer que chaque cellule réceptrice exprimant un seul type de récepteur moléculaire nécessite l'existence d'un gène. Cela fait donc pour le rat un millier de gènes. C'est ainsi une des fonctions les plus lourdes en termes génétiques puisqu'elle représente environ 4 pourcent

du génome murin (Niimura and Nei, 2006). **Une combinaison de plusieurs récepteurs est donc vraisemblablement nécessaire pour la reconnaissance de certaines molécules.** Si la molécule à détecter se présente dans un mélange, le problème apparaît alors complexe car les différentes molécules activent des jeux de récepteurs en commun. L'extraction de l'information parmi ces patterns d'activation se chevauchant constitue le **problème de la segmentation**. Ce problème a son équivalent pour le système auditif et est appelé le « problème de la cocktail-party » (Jinks and Laing, 1999; Haykin and Chen, 2005) où l'on doit identifier une voix au milieu du brouhaha, ou bien pour le système visuel lorsqu'on doit chercher un objet dans un paysage complexe.

Deux cas sont envisageables :

(1) S'il existe un type de récepteur très spécifique du stimulus odorant à reconnaître (phéromones chez le papillon (Christensen and Hildebrand, 2002), énantiomères de certaines molécules chez la souris (Ma and Shepherd, 2000)), on peut supposer que l'odeur est identifiée dès que ce récepteur est activé. Si ce récepteur spécifique existe, le problème de la segmentation est résolu ou tout du moins est simple en théorie (Reisenman et al., 2004). Cette voie est plutôt spécifique du système olfactif voméronasal (impliquant le bulbe olfactif accessoire) qui possède des voies toutes tracées pour la reconnaissance des odeurs à caractère social : c'est la **théorie des « labeled-lines »** (Sorensen, 1996; Brennan and Kendrick, 2006).

(2) Si l'odeur met en jeu une combinaison de récepteurs, le système doit garder seulement les informations propres à l'odeur et exclure celles non-liées à l'odeur et faire converger ces informations pertinentes vers un système capable de les identifier. Le problème devient extrêmement difficile lorsque l'on a un mélange d'odeurs dont certaines activent plusieurs récepteurs en commun. Cette fonction de reconnaissance de l'information a été attribuée en partie au bulbe olfactif principal qui supporte des fonctions de contraste et qui possède une structure d'interactions latérales absente notamment de l'épithélium olfactif.

En termes de précision apportées par le bulbe, là où les interactions molécule odorante-neurorécepteurs (type ligand-récepteur fondé sur des interactions chimiques « faibles ») sont limitées par :

- le bruit intrinsèque au système olfactif notamment au niveau des neurorécepteurs (Lowe and Gold, 1995),
- les faibles concentrations
- les interactions de mélange (Kurahashi et al., 1994),

le bulbe olfactif, parce qu'il intègre toute la carte d'activation des neurorécepteurs d'un individu, est moins soumis à ces effets limitants. C'est donc vraisemblablement en aval de l'épithélium olfactif que s'effectue cette fonction de segmentation lorsque plusieurs récepteurs sont mis en jeu.

En pratique, il est possible pour l'humain d'identifier d'un mélange et donc de segmenter au grand maximum jusqu'à 8-12 composés (Jinks and Laing, 1999; Giraudet et al., 2002), les rongeurs pouvant certainement faire mieux (Liman, 2006).

Plusieurs stratégies de traitement de l'information peuvent être employées, l'une est de renforcer (ou moduler) les patterns d'activation les plus souvent rencontrés par l'animal, une autre peut consister à accroître les différences entre des signaux chimiquement voisins. Par analogie avec le système visuel, la première stratégie correspondrait à une augmentation de contraste sur une image, la deuxième consisterait à faire ressortir seulement les points

caractéristiques d'une image ou les différences par rapport à d'autres images ressemblantes. Ces stratégies de segmentation pour le système olfactif peuvent s'appliquer simultanément ; elles peuvent intégrer la saillance du stimulus liée à la concentration mais aussi la détection d'un ensemble de molécules identifiées comme un objet olfactif unique et caractéristique. Ces idées restent à l'état d'hypothèses à l'heure actuelle et font l'objet d'études à plus long terme dans lesquelles s'inscrit ce travail.

1.3.2 Problème de la perception d'ensemble d'une odeur

Le problème de la **perception d'ensemble** dite aussi synthétique est lié à la "représentation configurationnelle" d'un objet olfactif où chacun de ses composants compte. Elle consiste à ne plus percevoir les éléments d'un mélange mais plutôt leur ensemble comme un tout sans distinguer les composants. (pour revue lire (Wilson and Stevenson, 2003)). Elle a été révélée par des expériences de psychophysique.

Cette conception découle de la difficulté, pour les humains et les animaux à identifier les composants individuelles d'un mélange d'odeurs (au sens moléculaire et des stimuli odorants complexes). L'expérience et l'entraînement olfactifs ont des effets limités sur cette capacité d'identification. La mise en mélange de composants odorants qu'ils soient familiers, appris ou dits « bon mélangeurs » ou « mauvais mélangeurs » d'après des critères de parfumeurs (Livermore and Laing, 1998), rend leur détection très difficile et peu probable dès que le nombre de composants dépasse 3. Le système perceptif plafonne rapidement dans sa capacité à identifier des composants d'un mélange et tend à percevoir une odeur de façon synthétique plutôt qu'analytique dès que le mélange dépasse 3 composants, le vin ou le café par exemple sont composés de centaines de composants et sont traités comme des objets odorants.

Ainsi, d'un mélange émerge la plupart du temps une odeur unique différente de celles des composés du mélange.

Le problème à résoudre est alors de regrouper l'information d'un ensemble de récepteurs olfactifs. Là encore le bulbe olfactif, par son réseau de connexions latérales et sa capacité à générer une activité temporellement cohérente notamment pendant les phénomènes oscillatoire, est un candidat important dans cette fonction de perception d'ensemble. Les mécanismes de génération de cette cohérence sont peu expliqués dans la littérature mais sont largement abordés dans cette thèse.

Enfin qu'elle soit d'ensemble ou segmentée, la représentation perceptuelle d'une odeur tient aussi beaucoup à sa **concentration** puisqu'il existe un seuil bas de détection. Pour certains animaux ce seuil est constitué de seulement quelques molécules touchant une antenne de papillon (Angioy et al., 2003). Ce seuil est mesuré en ppm ou $\mu\text{mol/l}$ dans l'air respiré (exemple : une souris peut aller jusqu'à un record de détection de 40ppt (parties par trillion)(Laska et al., 2006). En général une concentration faible ou forte, conduit à l'identification de la même odeur ; il existe cependant des exceptions : l'indole à faible concentration sent le jasmin et a une odeur fécale à plus forte concentration. La sensibilité à la concentration est aussi influencée par le vécu et l'état de l'animal : sa connaissance (mémorisation) de l'odeur et son état d'attention ou son sommeil (Carskadon and Herz, 2004).

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

2 Le bulbe olfactif, une unité computationnelle

Pourquoi s'intéresser au bulbe olfactif et aux synapses dendrodendritiques entre cellules mitrales et cellules granulaires?

Les structures impliquées dans la transmission de l'information olfactive montrées à la figure 1 et 2 indiquent :

- Les neurorécepteurs olfactifs (épithélium olfactif)
- Les glomérules (couche externe du bulbe olfactif)
- Les cellules mitrales du bulbe olfactif (cellules de projection vers le cortex olfactif)
- Les cellules granulaires du bulbe olfactif (interneurones locaux du bulbe olfactif)
- Le cortex olfactif et autres structures supérieures

Les connaissances acquises sur la **physiologie des structures périphériques externes** (NRO et glomérules) donnent une vision assez claire des mécanismes d'activations spatiales et temporelles (Wachowiak et al., 2004; Spors et al., 2006; Grosmaître et al., 2007) du bulbe olfactif. Il est largement accepté que les récepteurs codent de façon analogique (bien que très bruitée (Lowe and Gold, 1995)) l'ensemble des caractéristiques chimiques du mélange olfactif (qualité et concentration). De plus, on a montré que l'activité venant des neurorécepteurs se projetant sur la surface du bulbe au niveau glomérulaire révélait un pattern spécifique de l'odeur. Ensuite toujours au niveau glomérulaire, l'activité pré-synaptique est partiellement conservée du côté post-synaptique au niveau des dendrites apicales des cellules mitrales mais elle subit certaines modifications telles que des variations de contrastes (Yokoi et al., 1995; Aungst et al., 2003; Cleland and Sethupathy, 2006).

A l'opposé, **les structures supérieures (corticales et autres) en aval** du bulbe olfactif sont beaucoup moins bien comprises sur le plan dynamique et anatomique.

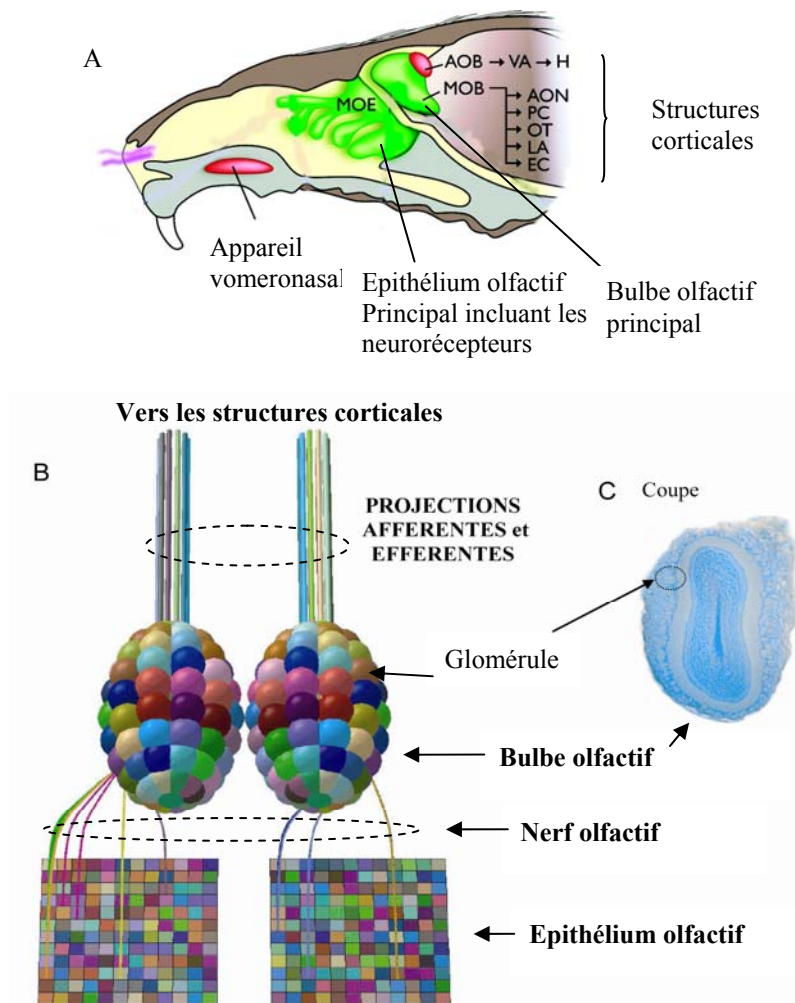
Au niveau interne du BO,

- les connexions latérales entre cellules mitrales via les cellules granulaires
- les connexions centrifuges (venant du cerveau)
- la neuromodulation (d'origine sanguine et neuronale)

laissent penser qu'il existe comme dans d'autres structures cérébrales, les moyens d'un liage perceptif (Gray, 1999; Roskies, 1999; Singer, 1999). Cette étape suggérée par la logique du système olfactif n'a pas encore pu être caractérisée.

C'est sur ce point que se concentre cette thèse de façon notamment à définir les propriétés des connexions entre cellules mitrales et cellules granulaires qui permettent l'émergence d'une activité électrophysiologique pertinente pour la fonction olfactive.

Figure 1 : Structures périphériques du système olfactif.



A) Schéma de coupe sagittale du cerveau indiquant les structures du système olfactif principal : L'épithélium olfactif principal (MOE), le bulbe olfactif principal (MOB), les noyaux antérieurs olfactifs (AON), le cortex piriforme (PC), le tubercule olfactif (OT), amygdale latérale (AL) et le cortex entorhinal (EC). Le schéma indique aussi des structures accessoires du système olfactif (l'appareil voméronasal, le bulbe olfactif accessoire (AOB)) (schéma adapté de Lledo et al., 2005). **B)** Schéma indiquant l'épithélium olfactif composé des nombreux récepteurs ici représentés par chaque case. Les récepteurs d'un même type convergent vers un ou deux glomérules de chaque hémisphère de bulbe. Chaque sphère représente ici un glomérule associé à un type de récepteur. Les cellules mitrales envoient via leurs axones des projections éfferentes vers le cerveau. Le cerveau envoie des projections afférentes vers le bulbe olfactif au niveau des cellules granulaires. **C)** Coupe d'un hémisphère du bulbe olfactif. Les différentes couches structurales sont représentées et analysées à la figure 2.

2.1 Organisation anatomique du bulbe olfactif

Le bulbe olfactif forme une structure neuronale au-dessus de la cavité nasale et en avant du cerveau chez le rat (voir **figure 1.A**). Il reçoit les axones des neurorécepteurs des différentes zones de l'épithélium olfactif. Ces neurorécepteurs sont répartis par zones selon la nature des protéines réceptrices qu'ils expriment, mais de façon relativement aléatoire au sein de ces zones (Ressler et al., 1993; Ma and Shepherd, 2000). Les neurorécepteurs exprimant une même protéine réceptrice ont des axones qui convergent vers un même glomérule

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

(Mombaerts, 2001) via le nerf olfactif (**figure 1.B**). L'ensemble de ces glomérules couvre la surface du bulbe (**figure 1.B et 1.C**). Les glomérules sont des structures délimitées par des cellules gliales et périglomérulaires, c'est à l'intérieur de chacune de ces structures que se forment les connexions entre les milliers d'axones des neurorécepteurs et les dendrites apicales ramifiées d'une dizaine de cellules mitrales. L'organisation de la couche glomérulaire donne au bulbe la capacité de recevoir l'information sensorielle de type chimique sous une forme spatialisée.

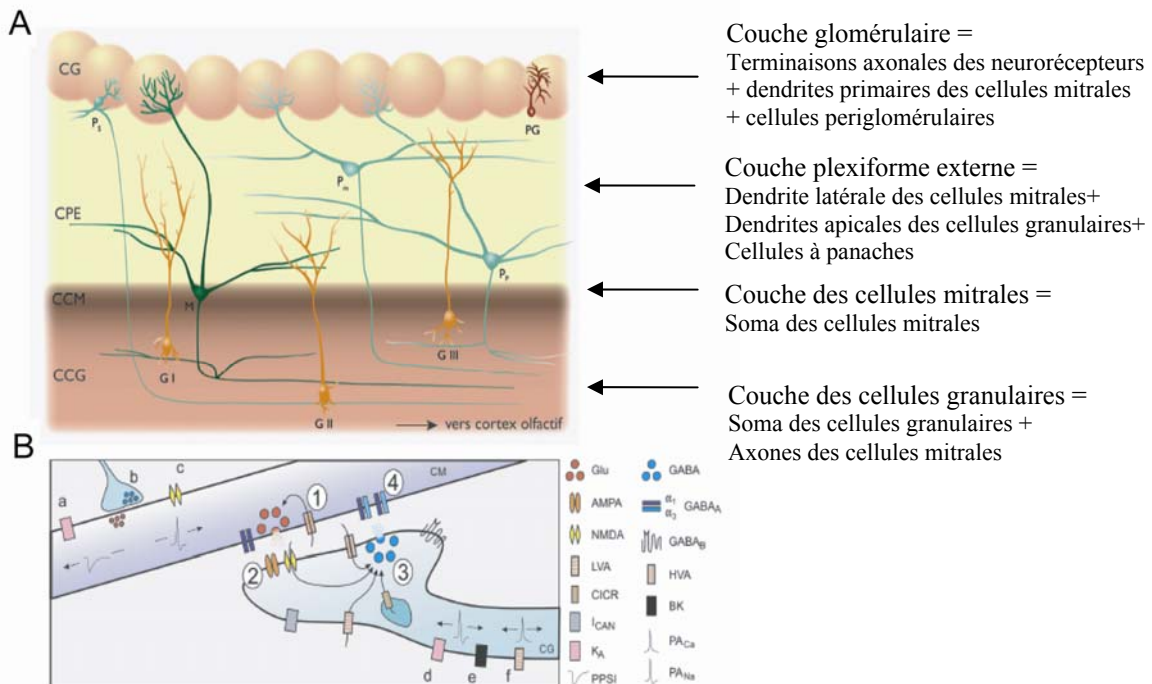
L'organisation des couches internes du bulbe olfactif se fait selon deux directions, d'une part columnaire et d'autre part tangentielle ou laminaire. L'organisation en colonne se fait sous chaque glomérule, les dendrites apicales des cellules mitrales relient les parties glomérulaires très ramifiées des cellules et le soma de chaque cellule situé sur une couche concentrique du bulbe olfactif (**figure 2.A**). Un axone part du soma de chaque cellule mitrale et se projette vers le cerveau en suivant un faisceau collectant tous les axones de toutes les cellules mitrales. L'organisation tangentielle vient des dendrites latérales (au nombre de 3 ou 4) des cellules mitrales qui partent radialement du soma et sont organisées plus ou moins tangentiellement à la couche mitrale dans la couche plexiforme externe (**figure 2.A**)(Shepherd, 1972).

Sous la couche de cellules mitrales, les cellules granulaires sont plus petites que les cellules mitrales. Elles constituent les principaux interneurons inhibiteurs du bulbe. Leur corps cellulaire se situe dans la couche plexiforme interne (**figure 2.A**) et leur unique dendrite apicale ramifiée est orientée radialement par rapport aux couches concentriques du bulbe pour projeter un arbre dendritique dans la couche plexiforme externe là où sont situées les dendrites latérales des cellules mitrales.

C'est à ce niveau que s'effectuent, via les synapses, les connexions dendrodendritiques entre les dendrites latérales des cellules mitrales et les gemmules ou épines dendritiques des dendrites apicales des cellules granulaires. Ces synapses dendrodendritiques, assez atypiques dans le système nerveux, peuvent de chaque côté de la synapse fonctionner de façon pré-synaptique et de façon post-synaptique c'est-à-dire à la fois libérer et recevoir des neurotransmetteurs (voir **figure 2.B**). Pour résumer, lorsque les dendrites latérales des cellules mitrales sont dépolarisées suffisamment (un PA par exemple), du glutamate est libéré dans la fente synaptique et excite deux types de récepteurs sur les épines dendritiques des cellules granulaires. Les récepteurs types AMPA/kainate déclenchent une dépolarisation rapide et brève de la granule sous forme d'un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) (Schoppa, 2006). Les récepteurs de type NMDA déclenchent une dépolarisation plus lente et longue (Schoppa et al., 1998). Dans l'autre sens, lorsque l'épine dendritique de la granule est suffisamment dépolarisée, elle déclenche la libération de GABA qui agit sur les synapses GABAergiques des dendrites latérales des cellules mitrales entraînant une inhibition post-synaptique.

On aborde l'activité de ces synapses et leur influence dans la dynamique bulbaire par une revue des découvertes récentes sur la dynamique du bulbe et leurs corrélats synaptiques et neuronaux.

Figure 2 : Organisation interne du Bulbe Olfactif



A) Organisation des couches internes du bulbe olfactif : La couche glomérulaire (CG) ; la couche plexiforme externe (CPE) ; La couche des cellules mitrales (CCM). La couche des cellules granulaires (CCG). Les cellules mitrales (M) et à Panache (P) se connectent dans la couche glomérulaire et se projettent dans le cortex olfactif. Les dendrites latérales de ces cellules se connectent aux dendrites apicales des cellules granulaires (GI, GII, GIII, trois sous classes de cellules granulaires) **B)** Organisation de la synapse mitrale-granule. La dendrite latérale d'une cellule mitrale (CM en bleu) propage un potentiel d'action qui par dépolarisation de la membrane, ouvre les canaux calcium haut-voltage dépendant HVA (1). Le calcium déclenche la libération de glutamate (Glu). (2) Ce glutamate est capté par les synapses AMPA et NMDA de l'épine dendritique. L'entrée de calcium et la dépolarisation induites déclenchent la libération de GABA dans la fente synaptique. La dépolarisation peut aussi éventuellement se propager par le cou de l'épine granulaire. La dépolarisation peut aussi venir vers l'épine dendritique en se propageant d'autres parties de la granule. (4) Les neurotransmetteurs GABA ouvrent les canaux récepteurs situés sur la dendrite latérale et induisent un courant inhibiteur soit à effet hyperpolarisant, soit à effet shuntant. (Issu de la thèse de Samuel Lagier).

2.2 La dynamique du bulbe : Interactions d'oscillateurs à plusieurs fréquences

L'activité du bulbe olfactif est rythmée par plusieurs phénomènes oscillatoires concomitants, corrélés au comportement de l'animal lorsqu'il sent, reconnaît ou cherche une odeur. Ces activités rythmiques enregistrées *in vivo* sont identifiées principalement sous deux formes :

D'une part, le **potentiel de champ local (PCL)** est une activité électrique extracellulaire correspondant à la sommation des champs électriques évoqués par les courants ioniques synaptiques et membranaires d'un ensemble de cellules voisines. Adrian a été l'un des premiers au début du vingtième siècle à enregistrer cette activité extracellulaire notamment dans le système olfactif. Cette mesure est comparable aux enregistrements des

champs électriques pratiqués en surface dits électroencéphalogramme (EEG). L'ordre de grandeur de ces potentiels est du microvolt. A priori, il n'influence pas fortement l'activité des cellules (voir pour avis contraire (Parra and Bikson, 2004)) mais reflète seulement cette activité.

Dans la mesure du PCL dans le BO (voir **figure 3A et 3B**), on distingue principalement trois rythmes oscillatoires dans les bandes de fréquences :

- **Thêta (θ)** de 2 à 10 Hz. La rythmicité θ se réfère à la fréquence respiratoire, qui est lente chez l'animal anesthésié (1-2 Hz) mais peut être dans certains cas particuliers corrélées aux fréquences θ enregistrées dans diverses structures cérébrales notamment l'hippocampe.
- **Beta (β)** de 15 à 30 Hz.
- **Gamma (γ)** de 30 à 100Hz.

D'autre part, les **activités unitaires des cellules**, constituées des potentiels d'action (PA), représentent pour les cellules mitrales et cellules à panache la seule voie permettant d'envoyer une information au cortex. La distribution temporelle et spatiale des PA parmi toutes les cellules mitrales est donc cruciale pour transporter l'information olfactive. Les activités unitaires incluent aussi les variations de potentiels membranaires sous le seuil d'émission des PA dues aux courants ioniques membranaires et synaptiques. L'ensemble de ces variations du potentiel membranaire à l'échelle cellulaire est responsable des communications synaptiques entre cellules mitrales/à panache et les interneurons du bulbe olfactif.

Les activités unitaires des cellules présentent, elles aussi, une rythmicité liée aux fréquences :

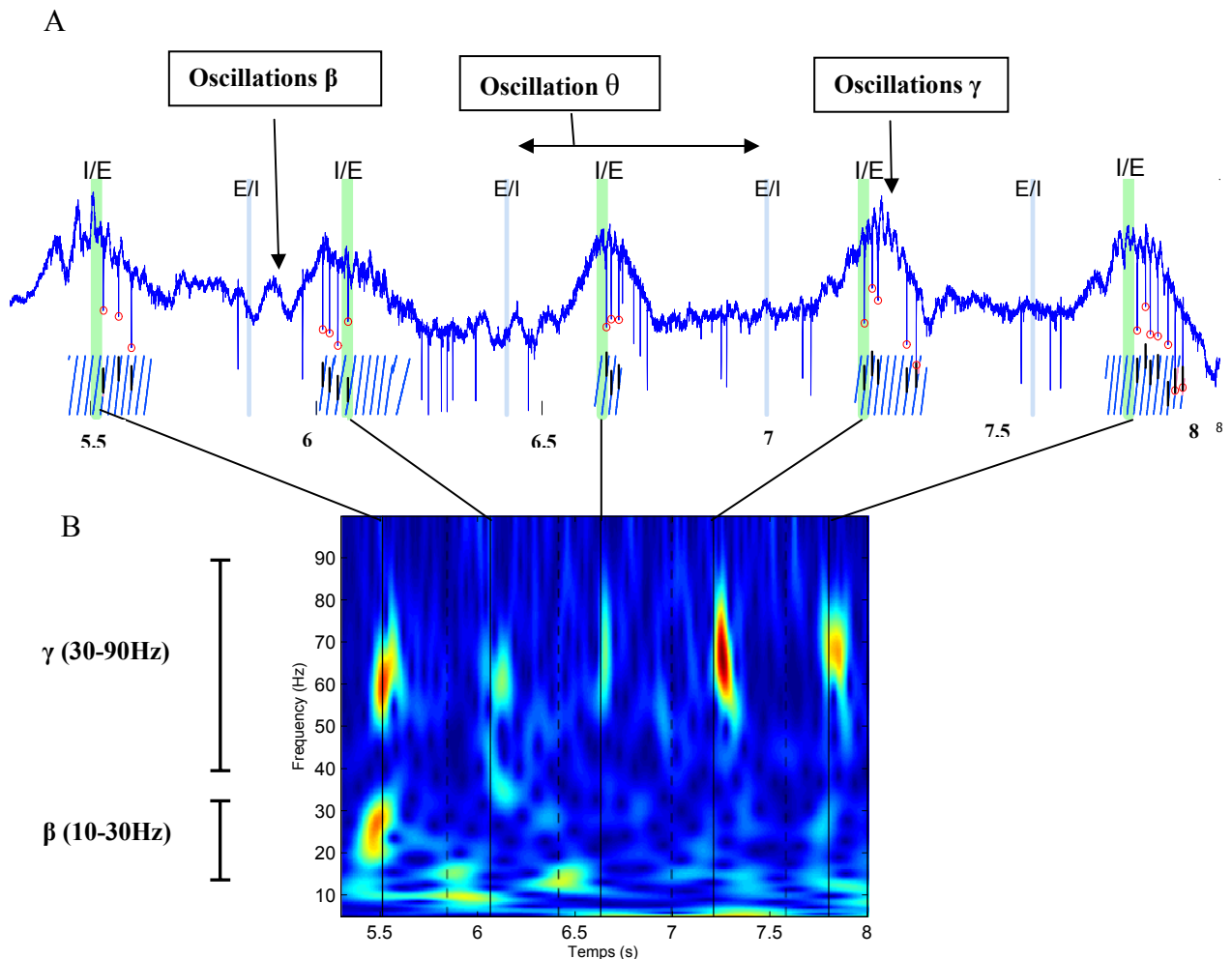
- **Thêta** : les cellules ont un taux de décharge de PA modulé à cette fréquence.
- **Beta** : les fréquences instantanées des cellules mitrales sont proches des fréquences β dans la phase d'expiration du cycle respiratoire qui est aussi la plus propice aux oscillations β du PCL.
- **Gamma** : les cellules ont une fréquence de décharge en majorité proche des fréquences γ au moment où les oscillations γ se produisent.

Ces rythmicités se caractérisent par leurs origines par rapport au bulbe olfactif:

- celles d'origines extra-bulbaires :
 - o liées aux afférences sensorielles
 - o liées aux projections centrifuges
- celles d'origines intra-bulbaires :
 - o liées aux constantes temporelles d'interactions synaptiques :
 - o liées aux dynamiques propres des cellules

Le bulbe olfactif est présenté ainsi comme le **générateur d'oscillations** mais aussi comme le lieu **d'interactions entre oscillateurs** à différentes fréquences proches ou non. On étudie plus précisément comment ces dynamiques oscillatoires et les activités neuronales corrélées interagissent notamment sous l'angle des interactions dendro-dendritiques entre cellules mitrales et cellules granulaires. Les activités liées aux trois fréquences oscillatoires décrites ci-dessus : θ , γ et β sont présentées dans l'ordre.

Figure 3: Enregistrement des rythmes oscillatoires θ , γ et β pendant la stimulation odorante.



A) Le signal brut extracellulaire, pendant 5 cycles respiratoires successifs pendant la stimulation odorante montre les oscillations θ , β et γ (indiquées par les flèches). Les oscillations θ sont synchronisées avec le rythme respiratoire (indiqué par les transitions inspiration-expiration : I/E et expiration-inspiration(E/I)). Les oscillations γ ont tendance à se produire à la transition inspiration-expiration (I/E) et au sommet de l'oscillation θ . Les oscillations β ont tendance à se produire avant ou après les oscillations γ et sont plus variables d'un cycle respiratoire au suivant. Les spikes se produisant pendant l'oscillation γ sont indiqués par un cercle rouge à chacun de leur sommet. Sous le signal bruit, les phases (lignes diagonales bleues) de l'oscillation γ et la phase des spikes (barres verticales noires) indiquent le lien qu'il peut exister entre PCL et activité unitaire. **B)** La représentation dans la carte temps fréquence entre 5 et 100Hz indique les énergies de chaque bande de fréquence. Chaque tâche (jaune à rouge) dans la bande de fréquence γ (40-80Hz) ou β (10 à 30Hz) représente une forte énergie du signal filtré à la fréquence donnée en ordonnées (voir (Roux et al., 2007) pour méthode). Ces signaux apparaissent principalement pendant la stimulation odorante (spécifique des conditions anesthésiées) et de façon rythmique avec le cycle respiratoire. L'énergie dans la bande $\theta < 5z$ n'est pas représentée.

2.2.1 Les rythmicités dans la bande θ

Les fréquences θ (8-10Hz) associées habituellement aux fréquences d'activités typiques de l'hippocampe ou d'autres structures cérébrales corticales se sont révélées être aussi être associées à la fréquence respiratoire du rat vigile. En conditions anesthésiées, on a gardé le terme θ pour qualifier la rythmicité liée au cycle respiratoire afin aussi de garder à l'esprit les éventuels liens dynamiques et fonctionnels qui peuvent exister malgré les différences entre conditions vigiles et conditions anesthésiées autour de cette fenêtre temporelle fonctionnelle.

2.2.1.1 Les activités du bulbe olfactif aux fréquences θ

Les activités du bulbe olfactif sont fortement influencées par le flux d'air qui apporte les odeurs sur la muqueuse olfactive. La description des activités s'est ainsi très souvent faite par rapport au cycle respiratoire (Buonviso et al., 2006; Kepecs et al., 2006; Uchida et al., 2006) qui impose une rythmicité dans la bande de fréquence θ (2 à 10Hz) des activités du PCL et unitaires :

Les PCL : Lors de la présentation d'une odeur, les oscillations du PCL montrent de façon marquée et reproductible une large oscillation dite modulation respiratoire car elle est calée sur le cycle respiratoire (**figure 3.A**). L'amplitude varie selon les odeurs (faible par exemple pour les alcools, forte pour les esters). Cette modulation est très visible en conditions anesthésiées (Buonviso et al., 2003; Buonviso et al., 2006; Roux et al., 2006) et en conditions vigiles mais peut être altérée en conditions de sniffing d'une odeur.

Les Activités Unitaires : Les taux de décharge (TD) des cellules mitrales suivent aussi une modulation calée sur le cycle respiratoire (Buonviso et al., 1992; Chaput et al., 1992) en conditions anesthésiées mais moins claire en conditions vigiles (Rinberg et al., 2006). Comme montré à la figure 4.A, ces taux de décharge peuvent être accrus au moment de la transition inspiration-expiration ou bien décrus au moment de cette transition. Ces taux de décharge ont aussi la caractéristique d'être très variables (d'une cellule à l'autre, d'une odeur à une autre et aux divers moments du cycle respiratoire). Les taux de décharges vont d'une activité nulle, à faible, à plusieurs centaines de Hz. Sous le seuil d'émission des potentiels d'action, les variations sous-liminaires montrent des oscillations d'amplitudes de l'ordre de quelques mV suivant cette modulation respiratoire (Margrie and Schaefer, 2003).

2.2.1.2 Les origines de cette rythmicité

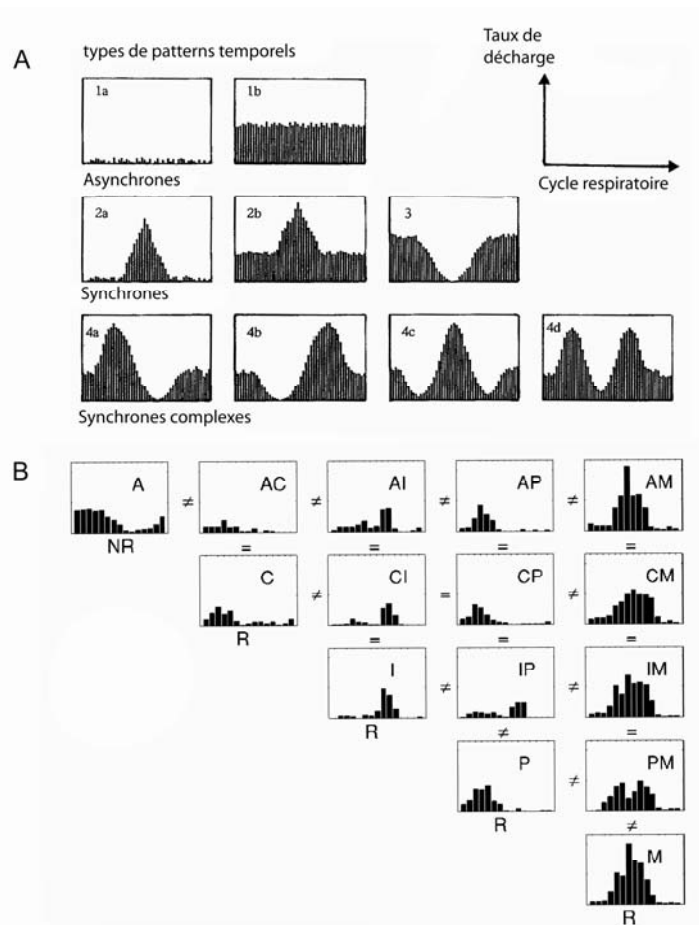
2.2.1.2.1 Les origines extra-bulbaires

Les afférences sensorielles du bulbe olfactif sont fortement modulées par l'influx d'air lui-même (Grosmaître et al., 2007) mais aussi par l'apport d'odeurs sur la muqueuse olfactive. On voit que les oscillations du champs électrique local au niveau de la muqueuse olfactive (électro-olfactogramme, EOG) sont couplées avec le rythme respiratoire et ont une amplitude croissante avec la concentration (Chalansonnet and Chaput, 1998). Les récepteurs ont une activité directement corrélée à l'EOG (Duchamp-Viret et al., 2000). Cette rythmicité au niveau de la muqueuse olfactive s'observe aussi dans les projections de

neurorécepteurs au niveau glomérulaire. (Spors et al., 2006) montre par méthode optique que cette activité rythmique des neurorécepteurs arrive dans les glomérules avec une rythmicité, une amplitude, une latence plus ou moins marquées selon la concentration et le mode de respiration (fréquence et amplitude du sniff). Il est donc possible que les affinités odeur-récepteurs ou que les dynamiques d'activation des neurorécepteurs jouent sur ces patterns spatio-temporels d'activation périphérique du BO.

Cette rythmicité des afférences influence la dynamique bulbaire interne. En effet, lorsque la stimulation odorante est découplée du rythme respiratoire par trachéotomie, il est montré que la réponse des cellules mitrales du rat suit le déroulement temporel de la stimulation de la muqueuse olfactive et non celle du rythme respiratoire (Sobel and Tank, 1993), prouvant ainsi que les oscillations de PCL à la fréquence θ sont liées à la fréquence de stimulation de la muqueuse olfactive.

Figure 4 : Activité des cellules mitrales aux fréquences θ .



A) Schéma des patterns de réponses des cellules mitrales en réponse à une stimulation odorante. 1a et 1b donne des exemples de non-réponse. Les patterns de 2ème ligne montrent des patterns de réponse simple d'activation (2a, 2b) et d'inhibition (2c), synchrones avec le rythme respiratoire. Les patterns de la 3ème ligne indiquent des réponses complexes. (Extrait de Chaput et al. 1992) **B)** Exemple de réponses de cellules mitrales à des composés purs (A, C, I, P, M) sur la diagonale et de réponse à leur mélange binaire (au-dessus de la diagonale). Seuls IP et PM ont des patterns de réponse jugés différents des ceux induits par les deux composés seuls. Les différences ou similarités par rapport à un composé seul sont indiquées par le signe = ou ≠ à gauche et en-dessous de chaque graphique correspondant à la ligne respectivement à la colonne spécifique du composé. R signifie une réponse au composé odorant. NR indique une non-réponse (comme pour A). (extrait de Giraudet et al, 2002).

Dans une étude différente, sur des souris K.O. pour les protéines réceptrices des odeurs des neurorécepteurs (Grosmaître et al., 2007), la rythmicité θ du bulbe olfactif est fortement altérée en fréquence et en amplitude voire abolie indiquant une relation directe entre la rythmicité des afférences externes au bulbe et la rythmicité interne du bulbe olfactif. Cette relation rejoint celle faite récemment chez l'insecte où la dynamique d'activité des neurorécepteurs est semblable à celle des neurones de projections du lobe antennaire (structure analogue au BO) (Raman et al., 2007).

Par ailleurs, en dehors des afférences sensorielles, il existe une rythmicité θ enregistrée dans plusieurs structures supérieures du cerveau (hippocampe et cortex piriforme et entorhinal). Ces oscillations θ peuvent être calées en phase entre différentes aires du cerveau (y compris le bulbe olfactif) sur le rythme respiratoire (Macrides et al., 1982). Etant donné que le découplage (par section ou par anesthésie du pédoncule olfactif) du bulbe avec le cerveau réduit fortement la rythmicité θ au niveau du bulbe (Potter and Chorover, 1976; Chaput and Holley, 1979), on en déduit qu'en plus d'une influence périphérique le BO subit aussi une influence centrale. Les fibres centrifuges et le nerf olfactif imposeraient donc la rythmicité dans la bande de fréquence θ d'une façon éventuellement concurrente ou coopérative.

2.2.1.2.2 Les origines intra-bulbaires

Le bulbe olfactif est le siège de plusieurs activités intrinsèques qui peuvent se produire à la fréquence θ . En effet, que ce soit au niveau des interactions synaptiques entre les cellules du bulbe olfactif ou bien des activités intrinsèques des neurones, il a été montré que plusieurs constantes temporelles se situent autour de la fréquence θ .

Les dynamiques neuronales intrinsèques à la fréquence θ

Les dynamiques propres des cellules mitrales, des cellules à panache, cellules periglomérulaires et cellules granulaires montrent chacune une rythmicité intrinsèque à la fréquence θ .

- A une stimulation de courant constante *in vitro*, les cellules mitrales répondent par bursts espacés de silences; la fréquence de ces épisodes bursts-interbursts est dans la gamme θ et peuvent servir à favoriser ce type de réponse en conditions *in vivo* (Balu et al., 2004). Une dynamique lente aux fréquences θ sous le seuil a aussi été mise en évidence au niveau du glomérule. En effet, une stimulation électrique de la couche glomérulaire déclenche une dynamique oscillatoire du potentiel membranaire proche de la fréquence θ (2Hz) (Schoppa and Westbrook, 2001). De plus, une stimulation à des fréquences rythmiques autre que la gamme de fréquences θ tend à abolir l'oscillation.
- Les cellules à Panache externes montrent aussi ce type d'activité très marquée (Hayar et al., 2004; Hayar et al., 2004; Hayar et al., 2005) et sont susceptibles d'être aussi entraînées par le rythme de sniffing du rat (Buonviso et al., 2003). *In vivo*, leur salve de potentiels d'actions arrive dans la phase précoce de l'inspiration alors qu'elle se situe plutôt à la transition inspiration-expiration pour les cellules mitrales.
- Enfin les cellules granulaires répondent de façon accrue lorsqu'elles reçoivent une stimulation à la fréquence n'excédant pas 2Hz (chez la tortue (Pinato and

Midtgaard, 2003, 2005)). Une stimulation à plus haute fréquence empêche la formation de spikes calcium (lents) à bas seuil prévenant alors la formation de spikes sodiques rapides.

Les courants responsables de ces dynamiques préférentielles ne sont pas tous identifiés. On sait d'ores et déjà que les canaux calcium activés à bas-seuil de type T ont un rôle important pour les cellules granulaires (Egger et al., 2003; Pinato and Midtgaard, 2003; Egger et al., 2005; Pinato and Midtgaard, 2005). Les bursts des cellules mitrales mentionnés par (Balu et al., 2004) se sont révélés dépendant de canaux potassium de type D qui vraisemblablement créent une accumulation au cours du burst et font taire le neurone en l'hyperpolarisant (AHP) après un certain nombre de spikes. Dans le système nerveux, les dynamiques de type burst sont généralement observées lorsque les cellules possèdent des canaux potassium dépendant du calcium. Aucun modèle n'a pourtant encore permis de définir complètement les propriétés membranaires pour une telle dynamique.

Les interactions synaptiques modulées aux fréquences θ

Les interactions synaptiques entre cellules mitrales et cellules granulaires et periglomérulaires, ainsi que les cellules à axones courts sont tenues en partie responsables des modulations du taux de décharge (TD) liée au cycle respiratoire (Yokoi et al., 1995; Cleland and Sethupathy, 2006). La suppression des jonctions Gabaergiques dans le bulbe olfactif abolit la rythmicité calée sur le cycle respiratoire bien marquée en conditions anesthésiées (Yokoi et al., 1995). Ce phénomène s'ajoute donc à la rythmicité liée à la stimulation sensorielle mais lui est aussi lié car l'inhibition latérale du bulbe olfactif est induite aussi par l'activation rythmique des neurorécepteurs. Plus précisément, les cellules mitrales peuvent recevoir une inhibition lente (Schoppa et al., 1998; Egger et al., 2003) de la part des cellules granulaires et périglomérulaires réciproquement connectées à chaque mitrale. De multiples potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) gabaergiques largement distribués dans le temps ou une inhibition modulée temporellement ont été enregistrées provenant des synapses réciproques mitrales-granules. La rythmicité lente d'origine synaptique est donc modulée par rétrocontrôle autoinhibiteur (inhibition récurrente) et contrôle latéral (venant des cellules mitrales voisines synaptiquement). Dans les expériences, on a aussi remarqué que la proximité spatiale de cellules mitrales favorise une inhibition semblable par ses caractéristiques (durée et amplitude) (Buonviso and Chaput, 1990).

L'inhibition synaptique lente reçue par les cellules peut donc provenir à la fois d'un autocontrôle de leurs dynamiques intrinsèques lentes ou bien être induites par un rétro contrôle venant des interneurons (granulaires et périglomérulaires) qu'elles contactent.

2.2.1.3 Conséquences des oscillations θ sur le codage des odeurs

A l'échelle cellulaire

Le mode de codage olfactif chez le mammifère n'est pas encore élucidé laissant ainsi toutes éventualités de codage par taux de décharge (TD) et codage temporel possibles. La modulation du TD sur une période respiratoire correspondante au rythme θ pourrait faire partie d'un codage temporel à dynamique lente. Cette modulation est en effet liée à l'odeur et à ses composants (Giraudet et al., 2002). Par exemple, une odeur pourra entraîner une courbe (en cloche) montrant une variation positive avec un maximum se

produisant généralement au moment de la transition inspiration-expiration : cette variation peut être identique à celle déclenchée par d'autres odeurs mais est en général reproductible pour une même odeur.

La tentative de prédire les patterns temporels de réponse à un mélange en fonction de ceux des composants conduit à établir le principe que le pattern résultant est semblable à celui d'un deux composants (Giraudet et al., 2002)(**figure4.B**). Il existe aussi des exceptions où il y a amplification, modification ou annulation du pattern de réponse pour certaines cellules ou composants odorants. L'expérience n'a exploré cependant que les mélanges binaires et nécessiterait d'être étendue à des mélanges plus complexes pour généraliser une règle.

A l'échelle du réseau

La modulation du TD se fait aussi à l'échelle du BO car il existe une corrélation temporelle entre les modulations du TD de l'ensemble des cellules du réseau (Buonviso et al., 1992; Lehmkuhle et al., 2003). Il a été montré que l'inhibition qui régule les patterns temporels d'activité des cellules est en partie liée à des fonctions de contraste d'activité des glomérules au sein du bulbe : des contrastes topographiques entre des glomérules voisins (Aungst et al., 2003) ainsi qu'entre glomérules répondant à des molécules chimiquement voisines (par exemple un alcool en C5 et un alcool en C9) (Yokoi et al., 1995). Cependant on ne sait pas si ces fonctions de contraste se produisent de façon statique c'est-à-dire identique au cours de chaque période de l'oscillation θ ou s'il existe une réelle évolution temporelle lente (associée aux caractéristiques de l'odeur) à l'échelle θ . Chez le poisson, où il n'y a pas de rythmicité θ , on a montré (Friedrich and Laurent, 2001) que les patterns temporels lents à l'échelle du bulbe pouvait porter une information précise sur la nature de l'odeur. On n'a pas montré d'équivalent chez le mammifère malgré les nombreuses similarités anatomiques et électrophysiologiques des deux types d'organismes.

(Lehmkuhle et al., 2006) a cependant montré récemment que l'on pouvait déduire le stimulus (ou l'odeur testée) à partir du taux de décharge au cours d'un cycle respiratoire d'un ensemble de cellules mitrales (environ 12) enregistrées simultanément. Cette observation montre l'importance d'analyser l'activité de plusieurs cellules et surtout sur l'ensemble du cycle respiratoire pour optimiser la prédiction du stimulus à partir du taux de décharge. Ceci indique que les variations du taux de décharges sur l'ensemble du cycle respiratoire (et donc à fréquence θ) contribuent vraisemblablement à l'encodage du stimulus.

2.2.1.4 Interactions dynamiques aux fréquences θ

Les cellules mitrales sont soumises à plusieurs rythmicités: intrinsèques aux cellules, périphériques (rythme respiratoire et dynamique des neurorécepteurs), bulbaires et centrales qui en conditions opérationnelles colludent et finalement peuvent se synchroniser entre elles pour donner l'activité observée *in vivo*. Les fréquences voisines des différentes activités permettent que tous ces rythmes se synchronisent et participent à un effet global. Il faudrait déterminer quelle est la fonctionnalité de cet entraînement rythmique dans les différentes conditions vigiles lorsque l'animal a une très grande variété d'activités et de façons de respirer, régulièrement lentement ou bien avec un flairage intense. Par exemple, cet entraînement rythmique n'est pas conservé (Rinberg et al., 2006) au niveau des taux de décharge des cellules.

Cette dynamique d'entraînement général d'un rythme par un autre pourrait être d'origine périphérique et/ou centrale : elle est fréquente en biologie (rythmes circadiens

synchronisés par l'alternance jour/nuit, cycle menstruel synchronisé par les hormones, cycle de floraison synchronisé sur la saison, etc ...). Elle permet d'optimiser les chances qu'un processus se réalise. On rediscutera de cette notion du rôle des oscillations couplées et leurs rôles ou conséquences. Elle a aussi vraisemblablement une influence sur le niveau moyen de dépolarisation et de conductances des neurones qui sera abordée dans les résultats présentés.

2.2.2 Les rhythmicités dans la bande γ (30 à 90Hz)

2.2.2.1 Les activités du bulbe olfactif aux fréquences γ

2.2.2.1.1 Les potentiels de champs locaux

Les oscillations du PCL à la fréquence γ sont aussi caractéristiques que celles à la fréquence θ en ce qui concerne leur apparition au moment de la présentation d'odeurs (Di Prisco and Freeman, 1985; Eeckman and Freeman, 1990; Buonviso et al., 2003). Elles leur sont mêmes liées, puisqu'une absence d'oscillations θ (comme dans le cas d'une odeur d'alcool) induit souvent aussi une absence d'oscillations γ . Ces oscillations apparaissent typiquement à la transition inspiration/expiration sous forme de bouffées en fuseau et durent quelques cycles en conditions anesthésiées (Buonviso et al., 2003) ou aussi de façon continue parfois en conditions vigiles (Ravel et al., 2003). Leur fréquence est relativement stable au sein d'une même bouffée mais avec des fréquences d'une bouffée à l'autre couvrant de 40 à 70 Hz en conditions anesthésiées et peuvent s'étendre de 35 à 100Hz en conditions vigiles (Kay, 2003). Cette auteure a en particulier remarqué que les fréquences rapides des oscillations γ étaient très corrélées au cycle respiratoire alors que les fréquences γ plus lentes étaient plus liées aux états de l'animal. Ces oscillations peuvent apparaître de façon spontanée mais aussi disparaître dans certains états de l'animal notamment attentionnels (Ravel et al., 2003). Ces oscillations ont aussi été enregistrées *in vitro* sur des tranches de bulbe olfactif, lors de la stimulation électrique des cellules mitrales (Lagier et al., 2004), elles présentent aussi une stabilité dans une bande fréquence autour de 60Hz.

2.2.2.1.2 Les activités unitaires des cellules

En conditions *in vivo* et *in vitro*, les fréquences instantanées (inverse des intervalles interspike) des cellules mitrales sont en majorité proches de la fréquence γ en particulier lorsque des oscillations γ sont détectées dans les PCLs (**figure5**).

En conditions *in vivo* anesthésiées, les fréquences instantanées évoluent fortement au cours du cycle respiratoire. Malgré la forte variabilité, les fréquences préférentielles semblent plus rapides en début de cycle et plus lentes en fin de cycle respiratoire (Lestienne et al., 1999; Buonviso et al., 2003) mais centrées sur les fréquences γ pendant les oscillations γ (**figure5.F**). Cependant on observe systématiquement des fréquences beaucoup plus faibles ou plus beaucoup plus fortes que la bande de fréquence γ lors des enregistrements du PCL aux fréquences γ (résultats équipe). En conditions éveillées, pendant les oscillations γ (Rinberg, 2005), la distribution des intervalles interspikes est aussi centrée sur la fréquence γ .

En conditions *in vitro* et lorsque les synapses sont bloquées pharmacologiquement, la stimulation du soma n'induit pas d'oscillations du PCL et entraîne l'émission de bursts de potentiels d'action dont la fréquence préférentielle peut être voisine de celle des oscillations γ (Desmaisons et al., 1999; Balu et al., 2004; Lagier et al., 2004). Lorsque le réseau est fonctionnel (synapses débloquentées), les spikes ont une distribution phasée par rapport à

l'oscillation γ , ils se produisent préférentiellement dans la phase descendante du PCL (Lagier et al., 2004). L'activité du réseau peut conduire à des fréquences des cellules mitrales bien plus faibles qu'en conditions bloquées pharmacologiquement (Lagier et al., 2004; Bathellier et al., 2006). Ceci signifie que les activités de types cellulaires enregistrées *in vivo* à la fréquence γ ne sont pas directement la cause des oscillations γ .

Le potentiel membranaire peut osciller à une fréquence proche des fréquences γ à la fois *in vivo* et *in vitro* (synapses bloquées et non bloquées) (Desmaisons et al., 1999; Debarbieux et al., 2003; Bathellier et al., 2006) (**figure5.A,B,C,D,E**). Ces oscillations sous-liminaires des cellules mitrales sont proches de la fréquence γ ainsi que de la fréquence d'émission des spikes si les cellules émettent des bursts (Desmaisons et al., 1999; Balu et al., 2004)(**figure5.A**). Elles apparaissent soit en période d'inter-bursts, soit parce les cellules mitrales restent en-dessous du seuil d'émission de spikes mais le bruit associé aux propriétés résonantes fait apparaître ces oscillations (Izhikevich, 2006). Lorsque les connexions synaptiques sont fonctionnelles (non bloquées et actives), les PPSIs mesurés pendant l'oscillation γ du PCL se produisent de façon phasée, avec une distribution centrée sur le maximum de l'oscillation du PCL (Lagier et al., 2004).

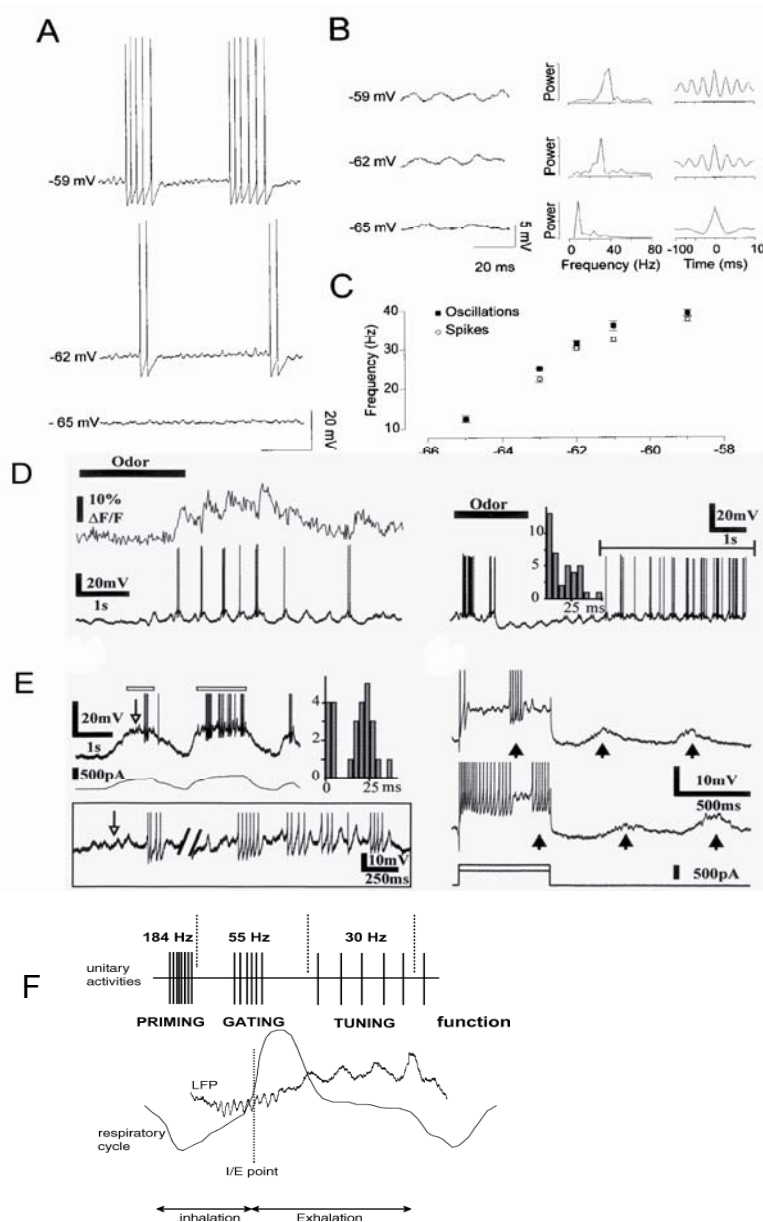
2.2.2.2 Origines de cette rythmicité : internes au BO

La question se pose de savoir si ces activités au-dessus du seuil ou sous le seuil sont responsables ou conséquentes de la rythmicité globale.

2.2.2.2.1 Les interactions synaptiques

Les oscillations γ dépendent de la présentation d'une odeur et se produisent généralement lorsqu'il y a aussi une oscillation dans la bande θ qui est directement liée aux entrées sensorielles (Buonviso et al., 2003; Neville and Haberly, 2003; Ravel et al., 2003). Cependant bien que liées à l'odeur tant chez l'animal anesthésié qu'éveillé, les variations semblent aller dans un sens opposé : l'amplitude de l'oscillation tend à croître avec la présentation de l'odeur en conditions anesthésiées et tend plutôt à décroître avec la présentation de l'odeur en conditions vigiles. Quoi qu'il en soit de l'influence des afférences synaptiques sensorielles, la rythmicité en elle-même des oscillations γ est principalement attribuée aux structures et activités internes du bulbe olfactif (Neville and Haberly, 2003; Lagier et al., 2004; Martin et al., 2004). Lagier *et al.* ont en particulier montré que le blocage spécifique de ces interactions synaptiques gabaergiques annulait les oscillations et donnait un argument en faveur de l'hypothèse. Depuis le papier de Rall et Shepherd en 1968, plusieurs modèles ont proposé ces interactions comme un support de générations de l'inhibition rapide reçue par les mitrales (Li and Hopfield, 1989; Bathellier et al., 2006). Les constantes de temps synaptiques rapides peuvent favoriser l'émergence de telles oscillations. D'autres boucles d'interactions telles que celles entre granules peuvent être impliquées : ainsi une altération des synapses gabaergiques entre cellules granulaires fait augmenter l'amplitude des oscillations γ (Nusser et al., 2001).

Figure 5: Activité des cellules mitrales aux fréquences γ .



A) Réponse in vitro de la CM à une excitation graduelle. La dépolarisation du potentiel membranaire (V_m) induite par injection de courant fait apparaître des oscillations sous le seuil (OS) et augmenter le nombre de spikes par burst. **B)** Ces OS augmentent en fréquence plus V_m est élevé (de gauche à droite : V_m , le spectrogramme, l'autocorrellogramme de V_m). **C)** La fréquence des OS est représentée en fonction de V_m , elle augmente de façon quasi-identique à la fréquence des spikes. **D)** En conditions in vivo, les décharges déclenchées par la stimulation odorante sont rythmées par le rythme respiratoire à une fréquence θ (en bas). Au-dessus le signal calcium est représenté et augmente d'un cran à chaque bursts de potentiels d'action. A droite un tracé illustre la réponse d'une mitrale à une odeur pendant et après (période silencieuse puis active) la stimulation. La distribution des intervalles inter-spikes (histogrammes) montre un pic de répartition autour de quelques ms et de 25ms. **E)** Une stimulation du soma au rythme thêta (tracé du bas) montre les décharges sous forme de bursts émis par les cellules mitrales entre lesquels des OS sont visibles (zoom de deux zones en encadré). A droite, un phénomène d'accommodation montre que les cellules peuvent s'arrêter d'émettre même lorsque la stimulation continue. (D et E issus de Debarbieux et al, 2003). **F)** Evolution des fréquences et oscillations au cours du cycle respiratoire. L'activité unitaire montre une évolution des fréquences cellulaires qui va de plus de 180 Hz au début du cycle, passe par les fréquences γ et finissent aux fréquences β en fin de cycle respiratoire. (issu de Buonviso et al, 2003)

Plusieurs scénarii ont été proposés, sur la génération de ces oscillations :

- 1) une activation alternée des cellules mitrales et cellules granulaires (Davison et al., 2003), similaire à une dynamique de type PING (Borgers and Kopell, 2003) : les cellules mitrales activent rapidement les cellules granulaires favorisant une émission rapide de spikes de leur part qui inhibent rapidement les cellules mitrales aidant à leur synchronisation en phase.
- 2) des interactions de types inhibiteurs indirectement connectés (Bathellier et al., 2006) semblable au réseau de type ING (Tiesinga and Sejnowski, 2004) : les cellules mitrales s'inhibent entre elles par l'intermédiaire des cellules granulaires non modélisées explicitement dans le modèle de Bathellier. Ceci conduit à une synchronie entre cellules mitrales.
- 3) une somme d'activités des mitrales corrélées par des entrées synaptiques communes aux cellules mitrales (Galan et al., 2006) : seules les cellules recevant une inhibition stochastique rapide et corrélée sont capables de se synchroniser.

Il a été récemment révélé que :

- les cellules mitrales reçoivent une inhibition rapide (Isaacson and Strowbridge, 1998; Lagier et al., 2004; Schoppa, 2006)
- les cellules granulaires reçoivent une excitation rapide (Schoppa, 2006).

Ceci permet une activité globale rythmée, synchronisée par ces interactions rapides concordant avec les hypothèses de générations (1) et (3) cités ci-dessus.

Malgré ces éléments de preuves et hypothèses, il n'y a aucune certitude sur l'origine unique de la dynamique des oscillations γ du PCL. Un fait surprenant par exemple est la possibilité de l'existence d'oscillation de grande ampleur alors qu'aucun spike n'est enregistré à ce moment là (communication personnelle Cenier&Buonviso).

2.2.2.2.2 Les dynamiques neuronales intrinsèques.

Les propriétés intrinsèques oscillantes des cellules mitrales constituent une autre source d'oscillations. Ces propriétés pourraient être dues aux canaux potassium lents (Fourcaud-Trocme et al., 2006) et sodium persistants (Desmaisons et al., 1999; Bathellier et al., 2006). Des propriétés de résonance des cellules mitrales peuvent jouer un rôle aussi important dans la génération des oscillations γ que les interactions synaptiques. Les modèles (Bathellier et al., 2006; Rubin and Cleland, 2006) ont proposé une dynamique d'oscillation fondée sur ces types de canaux synaptiques dont les conductances sont optimisées pour correspondre aux effets observés.

Les cellules granulaires ont aussi montré des caractéristiques propres à la fréquence γ . Lorsqu'elles sont stimulées par des entrées excitatrices à la fréquence γ (du fait de la réception d'entrées synaptiques dendro- et axo-dendritiques), leur inhibition dendrodendritique est facilitée par rapport à des fréquences plus basses (<25Hz) ou plus hautes (>75Hz). (Halabisky and Strowbridge, 2003).

Bien qu'elle ne soit pas exclue, l'influence corticale sur la rythmicité γ du bulbe est peu probable. Une oscillation dans la bande γ existe dans le cortex piriforme (Bressler, 1988), elle peut être en phase avec celle du BO (Neville and Haberly, 2003). L'hypothèse retenue est que le cortex limite l'émission d'oscillations dans la bande de fréquence γ , lorsque des

processus attentionnels ou d'apprentissage sont mis en jeu. (Ravel et al., 2003; Martin et al., 2004).

2.2.2.3 Conséquences des oscillations γ sur le codage des odeurs

On n'a pas montré jusqu'à présent de corrélation entre la précision temporelle des PAs du bulbe olfactif et un encodage spécifique des odeurs.

Pourtant dans des fréquences inférieures aux fréquences γ mais analogues en termes de relations à la présentation d'odeur, cette corrélation existe dans les structures analogues du système olfactif de mammifères pour d'autres animaux comme le criquet (Laurent and Davidowitz, 1994; Lei et al., 2004), l'abeille (Stopfer et al., 1997) ou le poisson-zèbre (Friedrich et al., 2004). La précision temporelle des spikes sur les oscillations γ du PCL, que l'on observe à travers le phasage des spikes ou une meilleure synchronie pendant les oscillations γ , fait de cette rythmicité un candidat potentiel au support d'un codage temporel. Celui-ci se substituerait ou compléterait le taux de décharge ou les modulations lentes du taux de décharge observées à la rythmicité thêta utilisable aussi comme autre support d'un code.

Deux principales idées ou hypothèses peuvent se dégager de la synchronie et du phasage préférentiel des cellules :

1) L'existence d'assemblées de cellules qui reçoivent des entrées synaptiques déterminantes de la probabilité d'émission des cellules. Les oscillations γ consisteraient alors à un séquençage du temps. Pendant une séquence, l'odeur s'exprimerait de façon

- spatiale : par la répartition de l'activité sur différents neurones.
- temporelle : la séquence d'activité pour chaque neurone.
- binaire : la présence ou absence de spike dans chaque élément de la séquence temporelle.

2) La formation d'assemblées par un entraînement différentiel des cellules par rapport à l'oscillation. Des cellules pourraient être calées plus ou moins bien sur une phase particulière et ainsi favoriser ou non la détection des assemblées soumises à ce phasage renforcé (Brody and Hopfield, 2003).

Aucune de ces hypothèses, n'a été montrée dans le BO de mammifère. Certains résultats ont montré que les cellules répondant à une odeur en particulier avaient des trains de spike inter-corrélés temporellement à la fréquence γ (Kashiwadani et al., 1999). Par contre, des études n'ont pas trouvé de patterns de synchronies fines spécifiques des odeurs (Christen et al., 2006; Lehmkuhle et al., 2007). Les preuves expérimentales manquent aux hypothèses sur le rôle des oscillations rapides dans le bulbe olfactif.

2.2.2.4 Interactions des activités aux fréquences γ

Les interactions aux fréquences γ entre les activités des cellules (activités unitaires) et l'activité du réseau (le PCL) ne sont pas encore identifiés. Les spikes générés par les cellules sont phasés faiblement avec les oscillations du PCL chez le rat anesthésié (résultat équipe) et vigile (Rinberg, 2005). Il en est de même pour les oscillations de l'EEG (électroencéphalogramme) chez le rat vigile (Eeckman and Freeman, 1990). Ces auteurs

observent que les spikes enregistrés peuvent être détectés avec un décalage des spikes d'un quart de phase sur le maximum des oscillations γ successives quelque soit la fréquence.

Le phénomène de phasage entre cellules et activité du PCL bien qu'il ait été observé dans diverses aires cérébrales (Gray et al., 1989; Tiesinga and Jose, 2000; Borgers and Kopell, 2005; Oren et al., 2006; Schoppa, 2006), n'est compris quant à ses origines et mécanismes (Sturm and Konig, 2001).

Il existe un contraste frappant entre la stabilité des oscillations du PCL et l'instabilité des décharges de cellules mitrales :

- les oscillations γ du PCL qui couvrent la bande de fréquence de 40 à 80Hz restent très stables (+/- 10%) au cours d'une bouffée γ . (données équipe)
- Les décharges des cellules mitrales couvrent la bande de fréquence de 10 à 300Hz avec des coefficients de variabilité (CV rapport entre écart type et moyenne) des intervalles interspikes d'un même train en majorité proches de 1 (résultat équipe).

Les deux types d'activités montrant une corrélation relativement faible suggèrent que s'il existe une interaction entre activités du PCL et décharge de cellules, il n'est pas fort et ne concerne vraisemblablement pas toutes les cellules.

Un seul fait expérimental pourrait constituer le point de rencontre entre les deux activités : les cellules mitrales reçoivent, en provenance des granules, des PPSIs (potentiels post-synaptiques inhibiteurs) phasés avec les oscillations du PCL (Lagier et al., 2004). On sait de plus que les courants synaptiques sont capables d'influencer les temps de spikes de façon précise. L'activité des cellules mitrales pourraient donc être influencée par les PPSIs corrélés à l'oscillation. Cette activité des cellules mitrales serait alors liée au PCL.

Le couplage entre les activités intrinsèques propres aux cellules du BO et les activités du réseau est possible et constitue le point central de la troisième partie des résultats.

2.2.3 Les rythmicités aux fréquences β (10 à 30Hz)

2.2.3.1 Les activités du bulbe olfactif aux fréquences β

En conditions anesthésiées, les épisodes d'oscillations du PCL aux fréquences β apparaissent lors de la stimulation odorante ((Chapman et al., 1998; Kay and Freeman, 1998; Buonviso et al., 2003), Cenier et al, article soumis), mais plutôt en phase d'expiration du cycle respiratoire.

En conditions vigiles, les épisodes d'oscillations β apparaissent en général lors de la présentation d'une odeur connue et de façon renforcée ou non selon l'odeur. Les fréquences peuvent varier selon la tâche effectuée par l'animal. De plus d'un point de vue spatial, les oscillations β ne sont pas d'amplitudes égales dans les diverses zones du bulbe (Martin et al., 2004) et peuvent être déphasées d'un point à un autre contrairement à ce qui a été observé pour les oscillations γ (Neville and Haberly, 2003). Il a été montré que les oscillations dans la bande β apparaissent préférentiellement lorsque l'odeur est connue de façon innée (urine, fèces, odeur de prédateurs, odeur de plantes)(Heale et al., 1994; Zibrowski and Vanderwolf,

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

1997; Zibrowski et al., 1998; Vanderwolf and Zibrowski, 2001; Vanderwolf et al., 2002) ou à des odeurs spontanément aversives (comme le toluène (Chapman et al., 1998)). Ces oscillations n'ont pas été observées en conditions *in vitro*.

Les activités unitaires pendant les épisodes d'oscillations β ont été peu étudiées, une étude (Buonviso et al., 2003) révèle que les cellules émettent préférentiellement dans les gammes de fréquences autour de 30Hz en fin de cycle respiratoire, c'est-à-dire dans la phase du cycle respiratoire la plus propice aux oscillations β . Certaines cellules dites horizontales sous la couche des cellules mitrales ont même une rythmicité propre dans cette bande de fréquence (Buonviso et al., 2003).

2.2.3.2 Les origines de cette rythmicité

2.2.3.2.1 Les origines extra-bulbaires

On a montré qu'il pouvait exister une cohérence des oscillations β entre différentes aires cérébrales (BO, cortex piriforme, cortex entorhinal) lorsque le rat est en état de sniffing intense (Kay and Freeman, 1998; Kay, 2003) indiquant ainsi les liens dynamiques entre le BO et les autres structures cérébrales.

On a aussi montré que la suppression des afférences corticales centrifuges au BO entraînait un renforcement des oscillations γ et un affaiblissement des oscillations β (Martin et al., 2006). Le phasage constant des oscillations de la bande β entre le cortex et le bulbe olfactif laisse penser que l'interaction entre ces aires corticales et le BO est responsable des oscillations β dans le bulbe.

2.2.3.2.2 Les origines intra-bulbaires

On a montré que la couche plexiforme externe (lieu des synapses dendrodendritiques) était la couche génératrice des courants oscillants à la fréquence β comme pour les oscillations γ (Neville and Haberly, 2003).

La question actuelle est de savoir si la dynamique aux fréquences de la bande β , propre au bulbe olfactif est seulement rendue possible par un niveau de rétrocontrôle du cortex sur le BO ou bien s'il s'agit d'un rythme imposé par le cortex. Expérimentalement il paraît difficile de répondre à une telle question, notre étude modélisatrice a permis quelques éléments de réponse abordés en discussion.

2.2.3.3 Conséquences des oscillations β sur le codage des odeurs ?

Ces oscillations sont mieux corrélées aux caractéristiques du stimulus olfactif que les oscillations γ ou θ notamment à leur caractère aversif ou inné (voir études citées plus haut). De plus, en conditions vigiles, l'apprentissage d'odeurs tend à réduire l'amplitude des oscillations γ et augmenter celle des oscillations β lorsque le rat doit échantillonner des odeurs (Ravel et al., 2003).

En conditions anesthésiées, les oscillations β apparaissent pour certaines odeurs préférentiellement (Cenier et al., soumis) ou lorsque la concentration est plus faible (Neville

and Haberly, 2003). Il semble que l'apparition des oscillations β soit très différente des oscillations γ tant d'un point de vue dynamique que fonctionnel :

- Elles ne sont pas une harmonique des oscillations γ , et ne sont pas non plus dans la continuité des oscillations γ (Neville and Haberly, 2003), impliquant que des circuits neuronaux ou fonctionnels différents soient mis-en-jeu.
- Les oscillations β sont très corrélées à la nature des odeurs contrairement aux oscillations γ plutôt corrélés aux états attentionnels de l'animal

Les liens entre les activités unitaires des cellules et les activités du PCL (telles que la fréquence préférentielle des cellules ou leur phasage) n'ont pas été analysées. On ne sait donc pas quelle rythmicité de décharge les neurones transmettent aux aires cérébrales pendant les oscillations β du BO.

2.3 Anatomie, Dynamiques et Fonctions.

Sur le plan de la dynamique, les trois rythmes d'oscillations θ , γ et β sont fortement liés entre eux. Leurs points communs sont qu'ils dépendent tous de la présentation odorante et sont corrélés au cycle respiratoire. La particularité du rythme θ est qu'il peut se superposer à chacun des rythmes γ et β , tandis que les rythmes γ et β semblent exclusifs l'un de l'autre dans la majorité de cas. Certaines fréquences d'oscillations intermédiaires entre γ et β ont été observées mais restent peu décrites pour le moment (Kay, 2003).

Le lien entre anatomie et dynamique forme la particularité du bulbe, bien que les dynamiques puissent être soumises à des influences externes. Le rythme θ serait principalement sous influence périphérique (sensorielle ; c'est-à-dire : le stimulus, les neurorécepteurs et la couche glomérulaire) tandis que le rythme bêta serait sous influence centrale (corticale) et impliquant des fonctions cognitives plus élaborées. La rythmicité γ serait purement interne au bulbe olfactif. Les interactions entre ces oscillations sont très nettes au niveau du bulbe olfactif. Elles ne sont cependant pas spécifique du BO car il existe aussi une concomitance entre les oscillations θ et γ dans l'hippocampe (Lisman, 2005) et le neocortex (Canolty et al., 2006).

Les hypothèses de fonction de codage reposent largement sur la spécificité des dynamiques et les mécanismes à l'origine de ces oscillations. Ainsi on suppose que le **rythme θ est principalement le vecteur d'une information sensorielle périphérique**. Cette information sensorielle inclut la nature et la quantité des récepteurs activés, l'intensité et la rythmicité (Sobel and Tank, 1993) de l'activation des récepteurs ainsi que les contrastes générés dans la couche glomérulaire (Yokoi et al., 1995; Cleland and Sethupathy, 2006). L'influence corticale est moindre bien qu'elle ait été montrée par (Potter and Chorover, 1976). Le **rythme β aurait une origine corticale** incluant à la fois les mécanismes d'apprentissage, les processus attentionnel ou de peur (Martin, 2004). Enfin **la rythmicité γ pourrait être intrinsèque au bulbe et impliquer aussi des mécanismes d'apprentissage**. En effet, la neurogénèse intense des interneurons granulaires et periglomérulaires interne au BO est corrélée à l'apprentissage et ne peut vraisemblablement pas être sans influence sur les

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

interactions mitrales-granules, les interactions mitrales-granules étant rapides, modulées par l'apprentissage(Saghatelyan et al., 2005) et à l'origine des oscillations dans la bande γ .

Conclusions des données biologiques

De nombreuses expérimentations ont permis de mieux connaître la structure et la dynamique interne du bulbe olfactif. Il y a encore pour le système olfactif des lacunes importantes dans la connaissance des mécanismes de transmission de l'information et de sa dynamique. Ce manque de lien entre stimulus et dynamique du processus de traitement de l'information est certainement en partie dû au caractère multidimensionnel de l'information olfactive. L'information sensorielle très disséminée à la surface du bulbe olfactif conduit à une distribution complexe des signaux dynamiques fonctionnels dans une large partie du bulbe.

Un des principaux challenges présents pour de nombreuses équipes travaillant sur l'olfaction est de cerner la dynamique du BO. Les synapses dendrodendritiques étant responsables de cette dynamique, leur compréhension est devenue cruciale pour l'étude du BO. Les inconnues relatives notamment à la composante granulaire des synapses dendrodendritiques et aux effets de taille du réseau justifient que l'on s'intéresse aux modèles qui permettent de tester la validité d'une unité dynamique et fonctionnelle incluant les synapses dendro-dendritiques. Les modèles les plus pertinents à l'heure actuelle sont présentés ci-après.

3 Modèles dynamiques et fonctionnels du bulbe olfactif

Les modèles de fonctionnement du BO proposent une façon biologiquement plausible par laquelle l'information multidimensionnelle olfactive peut être encodée et/ou décodée. L'intérêt de ces modèles est de prendre en compte les structures anatomiques, les propriétés dynamiques et un traitement de l'information spécifiques au problème de l'olfaction. La complexité due au grand nombre de paramètres et une incertitude sur nombre d'entre eux n'ont pu faire émerger un modèle fonctionnel reconnu à l'heure actuelle.

Nous résumons et discutons les différentes théories et modèles qui sont toujours débattus actuellement.

3.1 Théorie de codage statique combinatoire

Un codage statique donne un état d'information « géographique » qui ne dépend que du stimulus et est reproductible pour un même stimulus. Il s'oppose au codage temporel, son évolution suit celle de la stimulation mais ne varie pas si ce dernier ne varie pas. Dans le cas de l'olfaction, le codage statique est un codage combinatoire issu de l'activation spatiale d'un certain nombre de glomérules par les neurorécepteurs.

3.1.1 Fondements biologiques et théoriques

Les entrées des cellules de l'épithélium olfactif sur les glomérules forment une carte d'activation spatiale dont chaque point est un glomérule. Ces glomérules sont organisés selon leurs réponses aux molécules odorantes; notamment des glomérules voisins sont sensibles à des molécules souvent proches chimiquement (Mori et al., 2006). Chaque odeur déclenche une carte d'activation glomérulaire spécifique à l'odeur (Leon and Johnson, 2003) que l'on dénomme également « pattern » d'activité spatiale.

Plusieurs études viennent à l'appui de cette hypothèse de codage statique :

- Yokoi et al 1995, ont en effet montré que les cellules mitrales avaient des réponses spécifiques aux fonctions chimiques. De plus un phénomène de contraste s'ajoute à la carte d'activation spatiale. Par exemple, bien que les cartes d'activations glomérulaires provoquées par deux molécules proches chimiquement soient ressemblantes, la réponse d'une cellule mitrale à ces molécules peut être très différente d'une molécule à l'autre. Ce contraste serait guidé par le réseau au niveau de la couche mitrale-granule (Yokoi et al., 1995), ainsi qu'au niveau de la couche glomérulaire (Aungst et al., 2003; Cleland and Sethupathy, 2006). Une augmentation de contraste de réponse aux fonctions chimiquement proches n'est pas uniquement topographique ; elle peut s'exercer entre glomérules distants par les connexions interglomérulaires à axones courts (Cleland and Sethupathy, 2006). Par ailleurs, ces fonctions de contraste au niveau glomérulaire sont une aide à une perception d'un stimulus indépendante de sa concentration ; l'activation glomérulaire contrastée est alors mieux corrélée au percept que l'activation des neurorécepteurs (Cleland et al., 2007).

- Les cartes d'activation glomérulaire au niveau du bulbe olfactif seraient préservées bien que fortement redistribuées au niveau du cortex et parfois multiplexées (Zou et al., 2005) activant des zones assez larges du cortex. La chimiotopie pour le système olfactif est comparable à la rétinotopie du système visuel (Tootell et al., 1982). Des odeurs chimiquement proches induisent des patterns corticaux se recouvrant comme les patterns glomérulaires à la surface même du bulbe olfactif. Ces cartes sont corrélées aux fonctions chimiques (Zou et al., 2005) et s'élargissent avec la concentration. De plus, les différences chimiques, issue de l'information glomérulaire semblent toujours présentes au niveau de la représentation corticale (Zou et al., 2005; Zou and Buck, 2006). Le mode de représentation peut être à la fois convergent ou divergent (Zou et al., 2001) et est en accord avec un mode de projection de ce type chez l'insecte (Marin et al., 2002). Il est à noter aussi que les patterns corticaux sont très proches d'un individu à l'autre et donc que ce type d'information ne ferait pas partie de l'apprentissage mais plutôt de structures innées. Les principes de ces cartes liées à l'encodage du stimulus sont résumés dans l'article de (Zou and Buck, 2006).

- (Kashiwadani et al., 1999; Mori et al., 1999) montrent que des cellules mitrales correspondantes à des domaines de réceptions chimiques qui se recoupent émettent des trains de spikes synchronisés et corrélés entre eux lors de la présentation d'une odeur qui fait partie du champ récepteur commun. Le rôle des oscillations rapides (bande $\gamma - \beta$), dans ce cas, serait de favoriser les synchronisations et les détections de coïncidences par les structures en aval du BO mais non de remodeler ni spatialement, ni temporellement la carte d'activation. Dans ce cas on resterait dans le cadre d'un mode de représentation statique de l'information.

- En matière d'information, les taux de décharges des cellules semblent suffisants pour porter l'information ou tout du moins l'encoder au niveau du bulbe olfactif. Lehmkuhle et al montre en effet qu'en conditions anesthésiées une douzaine de cellules mitrales suffisent par leur taux de décharge à prédire un stimulus (Lehmkuhle et al., 2006).

Cette fonction d'encodage statique combinatoire n'a pas été modélisée entièrement. Certains mécanismes biologiques ont été modélisés simplement en mettant en jeu les cellules mitrales, les cellules périglomérulaires et cellules à axones courts (Cleland and Sethupathy, 2006). Ces auteurs suggèrent que la couche glomérulaire suffirait à réduire l'activité des cellules mitrales appartenant à des glomérules moins activés. Une inhibition récurrente dendrodendritique des cellules périglomérulaires sur les cellules mitrales empêche les cellules mitrales les moins activées d'émettre des potentiels d'action. Une inhibition axodendritique des cellules à axones-courts agit sur les cellules mitrales appartenant à des glomérules répondant à des odeurs chimiquement proches. Un modèle semblable plus formel a été réalisé pour le système olfactif de l'abeille (Linster et al., 2005). Ce modèle permet de conserver une carte d'activité relativement constante malgré une activation plus large des neurorécepteurs.

3.1.2 Limites de la théorie par codage combinatoire

De ce mécanisme résulte un nombre N de combinaisons de glomérules quasi-infini
$$N = \sum_{k=k_{\min}}^{k_{\max}} C_n^k = 2^n$$
 où n (=1000 pour la souris) représente le nombre total de glomérules et k le nombre de glomérules potentiellement activés de façon présynaptique. $N \sim 10^{300}$ si $n=1000$. n

va a priori de $k_{\min}=1$ à $k_{\max}=n$. Les fonctions de contraste fonctionnel et spatial limitent le nombre de glomérules actifs (Cleland and Sethupathy, 2006). En supposant qu'une cellule d'1 glomérule sur 10 au maximum répond positivement à une odeur alors k va de $k_{\min}=1$ à $k_{\max}=n/10$, ceci réduit le nombre de combinaisons possibles induites par un stimulus. Il devient de l'ordre de 10^{140} . Les fonctions de contrastes périphériques de la couche glomérulaire peuvent limiter la quantité d'information et aider le système à traiter l'information en aval.

Cette stratégie de codage statique pose plusieurs problèmes:

1. Le nombre de combinaisons glomérulaires possibles reste quasi-infini et difficilement traitable par un système (Poirazi and Mel, 2001; Chklovskii et al., 2004). En plus du nombre de combinaisons glomérulaires, le nombre quasi-infini de possibilités de stimuli extérieurs n'est pas non plus stockable par le système bien qu'ils soient a priori perceptibles. Il y a donc nécessité pour le système d'être capable de faire converger plus efficacement l'information multidimensionnelle très large vers une information plus limitée en termes de dimensions par d'autres mécanismes. Ce mécanisme n'apporte pas d'amélioration théorique réelle par rapport à l'activation déjà combinatoire de l'épithélium olfactif.
2. L'ambiguïté de l'information de deux odeurs chimiquement proches induit des patterns d'activation glomérulaires très proches. Malgré les mécanismes de contrastes topographiques et chimiques, il est vraisemblable que l'information trop bruitée ne permette pas facilement de détecter les différences entre odeurs proches. Ceci est aussi suggéré dans les études comportementales où un apprentissage est nécessaire pour que le rat discrimine l'odeur (Linster et al., 2002). On peut penser que l'apprentissage exerce le cerveau de l'animal à faire la différence entre deux patterns très voisins, ce qui va lui permettre de caractériser une odeur très précisément. (voir paragraphe 1.3.1)
3. En contrepartie, il est important pour le système olfactif de pouvoir généraliser, c'est-à-dire décrire des odeurs suffisamment proches comme une même odeur. Si une multiplicité de combinaisons offrait suffisamment de précision pour différencier des stimuli proches, alors le système ne serait pas capable de généraliser. Cette observation complète la précédente et montre que ce mécanisme combinatoire ne propose pas de régulation ni pour un affinement de la discrimination ni pour une généralisation des stimuli odorants.
4. Cette théorie combinatoire statique s'appuie sur les réponses des cellules mitrales en conditions anesthésiées ou *in vitro* (Yokoi et al., 1995; Kashiwadani et al., 1999; Aungst et al., 2003; Lehmkuhle et al., 2006). En conditions éveillées, on observe au contraire que les réponses aux odeurs des taux de décharge des cellules mitrales sont très faibles, voire inexistantes, quelle que soient les situations de stimulation (la présentation ou non d'une odeur, la nature des odeurs présentées) ou le moment du cycle respiratoire, on n'observe pas ou peu de modifications du taux de décharge des cellules (Rinberg et al., 2006). Ce mode de codage statique s'applique donc surtout pour un système olfactif sous contrôle périphérique mais il ne s'applique pas dans les conditions vigiles où la modulation centrale est importante.
5. Ce mécanisme d'encodage n'apporte pas de meilleure lisibilité (lecture possible, c'est-à-dire de décodage immédiat) d'un objet olfactif que le mode d'encodage de

l'épithélium olfactif. Il permettrait seulement de résoudre un des trois problèmes de la fonction olfactive énoncés en introduction générale (chapitre 1.3): l'invariance de l'activité à la concentration (Cleland et al., 2007).

6. Cette théorie ne prend pas en compte le rôle de la couche plexiforme externe et granulaire qui forme la plus grosse partie du bulbe olfactif.

En conclusion les auteurs cités précédemment montrent que les odeurs peuvent déclencher des patterns d'activités spatiales suffisants pour porter l'information odorante du signal reçu par les neurorécepteurs. La dimension temporelle n'apparaît que si l'on cherche à résoudre les problèmes énumérés ci-dessus, elle apparaît nécessaire étant donné les aspects limités du codage statique et sa faible adaptabilité par rapport à un environnement olfactif varié. On aborde maintenant la question temporelle du signal olfactif.

3.2 Théorie de codage temporel à dynamique lente

Le codage temporel se réfère à une dynamique de décharge des neurones qui ne suit pas la variation temporelle du stimulus mais une dynamique propre à la nature du stimulus (Dayan and Abbott, 2001)(page 38). La possibilité de l'existence d'une forme de codage temporel lent dans le bulbe olfactif est décrite dans différents modèles présentés dans ce chapitre pour la partie à constante temporelle lente (>200ms) et dans le chapitre suivant pour la partie à constante temporelle rapide.

3.2.1 Fondements biologiques et théoriques

Lorsque l'on étudie la dynamique d'évolution lente du taux de décharge dans les diagrammes temporels d'activité, on voit que le taux de décharge est d'abord corrélé aux entrées sensorielles d'un stimulus bref puis devient décorrélé; cela a été observé dans les cellules mitrales du bulbe olfactif du poisson et aussi dans les neurones de projection du lobe antennaire du criquet. Ces observations faites chez l'insecte (Stopfer et al., 1997; Galizia et al., 2000; Fdez Galan et al., 2004) et chez le poisson (Friedrich and Laurent, 2001; Friedrich et al., 2004), montrent que les diagrammes d'activité convergent vers un diagramme spatial stable ou bien cyclique en quelques centaines de ms.

Chez le poisson, deux types d'informations ont été identifiés :

- Une information dite sur la « catégorie de l'odeur » reste corrélée à l'activation glomérulaire (Friedrich et al., 2004) qui est statique.
- Une l'information dite sur « l'identité de l'odeur » plutôt qu'à ses constituants se décorrèle de l'activation glomérulaire et se caractérise par une évolution dynamique des patterns lents après la présentation du stimulus.

Chez l'insecte (Stopfer et al., 1997), les types d'informations associées à chacune des dynamiques (statique et lente) sont inverses de celles observées chez le poisson.

La proximité anatomique et fonctionnelle des systèmes invertébrés, des poissons et des mammifères justifie qu'on s'intéresse à ces modèles. Les modèles élaborés à partir de cette

dynamique incluent les modèles de (Fdez Galan et al., 2004) et de (Rabinovich et al., 2000), tous deux décrivant la dynamique observée chez l'insecte mais s'appliquant aussi au poisson.

Comme exemple, le modèle de (Rabinovich et al., 2000; Rabinovich et al., 2001) présente une dynamique lente, cyclique, où les neurones s'activent successivement en groupe pendant quelques centaines de ms. Cette dynamique est dite issue d'un réseau de type Winner Less Competition (Compétition sans vainqueur), ayant le même type de dynamique que celle, plus connue dans le domaine de la régulation des populations de lièvre et de lynx, mais ici avec plusieurs variables au lieu de deux. Les neurones les plus actifs inhibent ceux qui le sont moins, jusqu'à ce que l'inhibition ou l'adaptation touche des neurones actifs levant l'inhibition imposée sur d'autres neurones qui émettent à leur tour. Les évolutions des taux de décharges sont régis par des équations dynamiques du premier degré et surtout sont interdépendantes, mimant ainsi les connexions synaptiques entre les neurones. Les constantes de temps d'évolution du système sont ajustées pour faire adopter au système une dynamique relativement lente (correspondant à la vitesse d'évolution des patterns lents observés). Lorsque le nombre de neurones est suffisamment élevé, il existe plusieurs attracteurs cycliques qui dépendent des entrées et des conditions initiales. Le système adopte donc en fonction des entrées (les patterns spatiaux propres aux odeurs) des patterns d'évolution temporels assez réalistes et sensibles à des petites différences d'entrées mimant ainsi une discrimination sensorielle.

3.2.2 Limites et extension au système du mammifère

Ces modèles proposent donc un mode de discrimination des odeurs sur une base temporelle relativement lente. Chez les mammifères, aucun modèle de ce type n'a été proposé : d'une part les observations des patterns d'activités des cellules mitrales n'ont pas été spécifiquement étudiées en fonction des odeurs et d'autre part le rythme respiratoire ne permet pas facilement l'établissement d'une dynamique lente interne au bulbe olfactif. Un contrôle du rythme respiratoire lorsque par exemple l'animal accélère son rythme (dans un état de flairage) ou bien en prenant de longues inspirations (supérieures à une seconde) pourraient permettre l'établissement d'une telle dynamique. Ces paramètres du sniff jouent sur la perception des odeurs (Mainland and Sobel, 2006) sans que l'on sache vraiment encore pourquoi.

Les expériences montrent néanmoins des patterns lents d'activités des cellules mitrales. Une activité intermittente de trains de potentiels d'action a été observée *in vitro* (Balu et al., 2004) et *in vivo*, et montrant une certaine reproductibilité et spécificité face au stimulus (Buonviso et al., 1992; Chaput et al., 1992). La concentration joue peu sur la nature des patterns mais plutôt sur l'amplitude des réponses (Cang and Isaacson, 2003) et la position temporelle du maximum de réponse des cellules mitrales (Chalansonnet and Chaput, 1998). De plus les résultats décrivant l'évolution du TD pour des mélanges binaires sont assez semblables qualitativement chez le rat (Giraudet et al., 2002) à ceux enregistrés chez le poisson zèbre (Tabor et al., 2004). L'évolution des patterns lents chez le rat est donc compatible avec l'émergence de patterns lents décorrélés des entrées sensorielles à partir de plusieurs centaines de ms décrit dans le modèle proposé par (Friedrich and Laurent, 2001; Friedrich et al., 2004).

Dans tous les cas, la nécessité de ce codage à dynamique lente semble exclue chez le rongeur car les temps de discrimination (mesurés comportementalement) (Uchida and Mainen, 2003; Mainen, 2006) sont inférieurs à 250-350ms, ce qui veut dire que l'animal a

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

identifié l'odeur pendant ce temps alors que les patterns lents n'ont pas eu le temps de se mettre en place. Dans un modèle cohérent avec l'existence de ces patterns lents (Linster and Cleland, 2004), l'inhibition latérale dans le bulbe olfactif permet l'encodage d'un mélange d'odeur comme une somme de composés ou un nouveau percept. Cette dynamique ne dépendrait pas des entrées glomérulaires qui sont dépendantes quasi-exclusivement de l'ensemble des composés constituant le mélange (c'est-à-dire la somme des composés) mais des fonctions de contraste s'exprimant à une échelle temporelle longue.

Les mécanismes biologiques décrivant ce type de dynamique n'ont pas été identifiés clairement, les résultats étant relativement rares pour le mammifère et le poisson. Aucun modèle réaliste n'est encore proposé pour décrire un mécanisme de codage à dynamique lente chez le mammifère. Il semblerait néanmoins que l'activité des neurorécepteurs chez le criquet influence fortement la dynamique lente dans le lobe antennaire, une telle dynamique n'est pas exclue chez le mammifère pour lequel la dynamique d'activation périphérique (neurorécepteurs + glomérules) n'est pas encore cernée. Cette dernière hypothèse remettrait en cause le principe du codage temporel lent puisque c'est la dynamique externe de stimulation du bulbe olfactif qui gouvernerait la dynamique lente observée dans le BO et non le BO qui générerait cette dynamique.

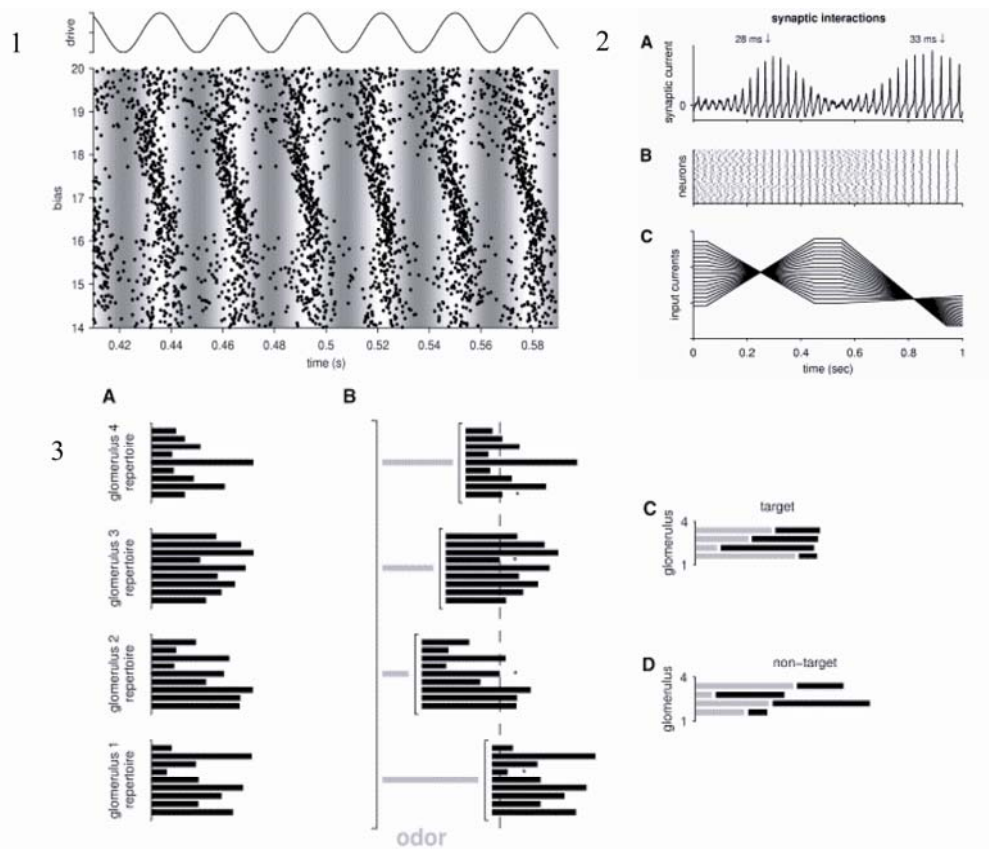
3.3 Théorie de codage temporel rapide

Lorsque la précision des temps de spike atteint de l'ordre de la milliseconde et est dépendante de la nature spécifique du stimulus, on peut parler alors de codage temporel rapide. On illustre un modèle qui s'appuie sur la variabilité du temps du spike dans cette période, un modèle relié en partie à notre 3^{ème} étude.

3.3.1 Fondements biologiques et théoriques.

Le modèle MAE de (Brody and Hopfield, 2003) utilise les oscillations comme un outil capable de résoudre 1) l'invariance du code face à la variation de concentration, 2) la reconnaissance et 3) la segmentation d'un mélange d'odeurs. Il montre que seules les cellules mitrales ayant un niveau d'activation total (spontané + stimulus) semblable peuvent émettre de façon phasée avec l'oscillation. D'autres cellules, moins stimulées ou plus stimulées ne peuvent pas se phaser et émettent de façon très variable par rapport à l'oscillation. Ce mécanisme est induit par une oscillation externe imposée à chaque cellule ou bien une oscillation générée par un réseau d'inhibition latérale. Il est résumé à la **figure 6**. Les propriétés de ce mécanisme relié à notre étude (en partie 3).

Figure 6 : Illustration du mécanisme de synchronisation par le phénomène appelé « Many Are Equal ».



1) Des neurones pris séparément sont soumis à un courant constant (dénommé « bias=biais » en ordonnées). Ce courant varie pour chaque cellule (sur chaque ligne sont représentés les temps de spikes d'une cellule). Additionné à ce courant, un courant oscillant sinusoïdal (trace du haut) commun à tous les neurones et un courant bruité (propre à chaque neurone) sont injectés à chaque neurone. On observe que les neurones ont des spikes qui tombent de façon relativement dispersée pour des biais faibles (<16) et élevés (>18) en comparaison des spikes des cellules qui ont un biais intermédiaire (autour de 17). Ce phénomène illustre que les neurones sont moins sensibles au bruit et se phasent de façon commune par rapport à l'oscillation. **2)** Illustration du phénomène dans un réseau de cellules connectées où l'oscillation émerge de l'activité du réseau (représentée par l'activité synaptique dans le graphe 2.A et le raster 2.B). Le panel 2.C montre l'évolution temporelle des courants injectés pour chaque cellule. Lorsque ceux-ci sont égaux ou presque (aux alentours des points de convergence des lignes de courant), alors ils émettent de façon plus synchronisées que lorsque les cellules sont soumises à des courants différents (voire le « raster plot » au dessus). Ceci se produit pour deux courants différents (deux points de convergence des lignes) et montre que le phénomène ne dépend pas forcément du courant total injecté. **3)** Application à la reconnaissance d'odeurs. A gauche colonne A, chaque glomérule de 1 à 4 est représenté par plusieurs cellules mitrales (9 sont représentées ici), et chaque cellule mitrale reçoit un courant de biais d'une certaine amplitude qui lui est propre (c'est une hypothèse assez forte mais justifiée en partie expérimentalement car certaines cellules ont des activités spontanées très variables), représentée par la taille de la barre noire. Lorsqu'une odeur est présente, elle active de façon similaire toutes les cellules mitrales d'un même glomérule mais de façon différente chaque glomérule. Ainsi à travers tous les glomérules, un certain jeu de cellules mitrales (C) se retrouve activé par un courant total (biais + odeur) semblable et auront dans le réseau un comportement commun. D'autres odeurs (D) ne sauront pas créer ce courant moyen commun et ne créeront pas de synchronie commune entre les cellules mitrales. (issue de Brody et Hopfield 2003).

La reconnaissance d'un stimulus dans son ensemble (cf. chapitre 1.3) provient de la création d'une assemblée de cellules ayant une activité cohérente phasée avec l'oscillation. Les cellules qui ne sont pas entraînées seront plus sensibles au bruit, ou bien auront des

fréquences différentes et par conséquent seront moins bien phasées. L'assemblée de cellules ainsi créée peut activer une cellule de type cellule grand-mère qui détecte les potentiels d'action synchrones. La segmentation se fait grâce à la robustesse des assemblées de neurones aux diverses activations provenant des distracteurs ; les distracteurs étant une source d'excitation autre que le stimulus, par exemple des odeurs parasites à l'odeur principale. L'invariance à la concentration peut être résolue si la composante d'activation due à l'odeur est plus faible pour tous les glomérules : alors le même jeu de cellules mitrales sera stimulé globalement de façon moins forte mais toujours similaire.

3.3.2 Limites du modèle

Il y a plusieurs critiques pour ce modèle:

- Il existe une incertitude à propos de la différence d'excitabilité des cellules mitrales au sein d'un même glomérule. Expérimentalement les cellules mitrales ont des dynamiques indépendantes (communication personnelle Cenier&Buonviso) et des niveaux d'excitabilité différents selon l'odeur (comm. perso. C&B).
- Le principe dit de cellule « grand-mère » pour le décodage de l'information olfactive est discutable bien que chez l'insecte les Kenyon Cell des corps pédonculés semblent avoir des propriétés détectrices de coïncidences proches de ce type « grand-mère » (Perez-Orive et al., 2002). En effet, chez le mammifère il n'a pas été montré qu'une zone particulière du cortex codait pour une odeur en particulier.
- Le but du modèle étant avant tout de réaliser une fonction cognitive adaptée à l'olfaction sans insister sur la dynamique fonctionnelle, les mécanismes biologiques et des structures biologiques sont trop simplifiés.

Ce modèle montre qu'il peut exister des phases préférentielles d'émission de spikes. Ces phases sont différentes selon les différentes assemblées de neurones et l'information olfactive qu'elles codent. Les résultats de Friedrich confirment en partie la prédiction du modèle en montrant qu'il existe un phase-locking plus ou moins important selon les cellules et le stimulus.

3.4 Les modèles plus réalistes

Des modèles plus réalistes ont été construits au cours des dernières années de façon à observer les propriétés dynamiques et fonctionnelles émergeant de simulations de modèles construits en respectant certaines caractéristiques du BO. Ces modèles incluent souvent plusieurs modalités (codage statique et codage temporel) sans pour autant les prédéfinir auparavant.

3.4.1 Le modèle Davison et al, 2003, issu de Bhalla et Bower 1993

Fondements biologiques et théoriques.

Les résultats de (Bhalla and Bower, 1997) et (Davison et al., 2003) constituent des avancées sur la façon d'inclure les dynamiques cellulaires enregistrées expérimentalement dans un modèle global du BO. Les modèles reposent sur l'interaction synaptique des populations de neurones du BO c'est-à-dire les cellules mitrales et les cellules granulaires. Les modèles de cellules respectent en partie l'architecture, avec précision pour Bhalla et Bower, de façon simplifiée pour Davison. Ils respectent d'autre part la composition membranaire en canaux ioniques connues à l'époque. Etant donné un certain nombre d'inconnues, une optimisation automatique de paramètres a été réalisée pour obtenir des variations de potentiels membranaires du modèle quasi-identiques à celles d'enregistrement en tranche pour le modèle de Bhalla et Bower et à celles du modèle complet pour le modèle réduit de Davison. La validation du modèle de Davison repose sur sa capacité à reproduire les résultats expérimentaux décrits par (Schoppa et al., 1998), relatifs aux barrages de PPSIs suite à une stimulation d'un glomérule.

Les résultats de simulation montrent trois choses majeures (**figure8**),

- 1) Une rythmicité de l'activité du réseau à une fréquence de 15Hz émergeant des activations alternées des populations de cellules mitrales et granulaires.
- 2) Le pattern des taux de décharge montre que les cellules mitrales les plus excitées émettent tandis que les moins stimulées n'émettent pas. Ceci correspond à une forme d'augmentation de contraste des entrées sensorielles. Il montre que le réseau peut augmenter certaines différences entre deux odeurs semblables.
- 3) Lorsque le réseau est stimulé plus fortement (une plus grande intensité moyenne, et des activités plus homogènes), l'ensemble des spikes est mieux phasé sur l'oscillation du réseau. Davison observe le phase-locking pour toute la population de cellules mitrale qui émet des spikes.

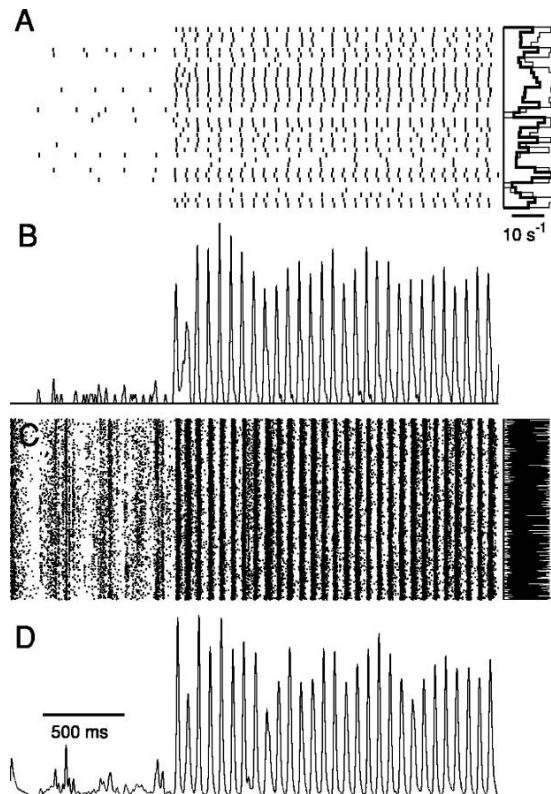
En termes de codage ce modèle décrit deux aspects intéressants :

- une partie de codage statique puisque l'activité spatiale de sortie dépend et reproduit quasi à l'identique le pattern d'entrée spatiale du réseau;
- une partie de codage temporel car le phase-locking dépend de la concentration du stimulus

Limites du modèle de Davison

Le modèle de Davison ne reproduit pas l'ensemble des fréquences d'oscillations observées expérimentalement qui vont de 10 à 30 Hz pour les oscillations dites β et de 40 à 90Hz pour les oscillations dites γ ni à l'échelle du réseau, ni à l'échelle unitaire. Les cellules granulaires émettent des spikes à la fréquence du réseau, ce qui n'est pas le cas puisqu'elles émettent seulement à quelques Hz au maximum voire pas du tout (Cang and Isaacson, 2003). Enfin, les mécanismes oscillatoires membranaires sous le seuil (Desmaisons et al., 1999) n'ont pas été pris en compte, alors qu'ils semblent jouer un rôle important dans le système nerveux central (Izhikevich, 2001) comme nous le verrons dans la partie 3 de nos résultats.

Figure 8 : Pattern d'activité des cellules mitrales et granules lors d'une stimulation type odorante dans un réseau réaliste (Davison et al, 2003).



A) Raster de la population de cellules mitrales en activité spontanée (première seconde) puis au cours de la stimulation. Le graphe en haut à droite indique en trait fin l'intensité du courant imposé à chaque mitrale. Le trait épais indique le taux de décharge de la cellule au cours de la stimulation. Il indique une augmentation de contraste entre cellules mitrales proches qui sont activées par des courants similaires. **B)** Histogramme d'activité de la population de cellules mitrales montrant une oscillation à la fréquence de 15Hz environ. **C)** Raster plot de la population de cellules granulaires. Le taux de décharge est indiqué à droite. Ce taux est relativement homogène spatialement dans la population granulaire. **D)** Histogramme d'activité de la population granulaire. Ce modèle montre principalement l'émergence d'oscillations rapides des interactions synaptiques dendrodendritiques du bulbe olfactif.

Des données nouvelles étant apparues à la fois à propos des mécanismes membranaires et synaptiques (Cang and Isaacson, 2003; Lagier et al., 2004; Egger et al., 2005; Schoppa, 2006) et de dynamiques *in vivo* (Buonviso et al., 2003; Cang and Isaacson, 2003; Neville and Haberly, 2003), le modèle de Davison constitue certainement une base sur laquelle peuvent s'ajouter ces nouvelles découvertes. Des modèles ont émergé indépendamment essayant de prendre en compte ces données. Les modèles de Bathellier et Galan&Fourcaud illustrent cette tendance.

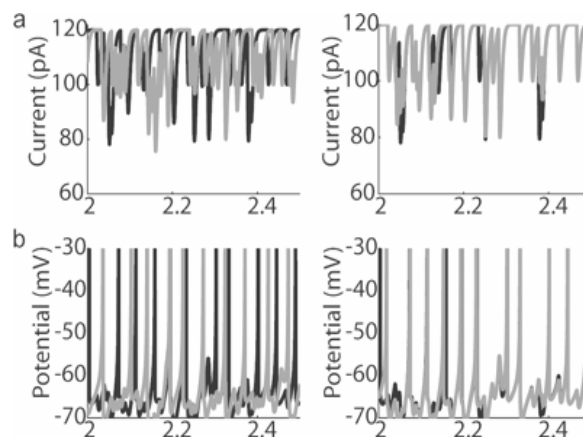
3.4.2 Le modèle de Galan, Fourcaud-Trocmé et al 2006 : un lien entre précision biologique et fonctionnalité

Le modèle s'appuie sur des expériences *in vitro* et utilise les propriétés de résonance des cellules mitrales (Galan et al., 2006). Il montre que des cellules recevant des entrées synaptiques inhibitrices corrélées, auront tendance à émettre des spikes en partie synchrones contrairement à des cellules mitrales recevant des entrées synaptiques décorrélées. Bien que le modèle n'inclue pas la construction d'un réseau, ce mécanisme favoriserait à la fois l'oscillation du réseau et la synchronisation de plusieurs cellules du réseau recevant les entrées synaptiques communes. En termes de codage, c'est un codage temporel rapide (précision des temps de spike de l'ordre de la ms). Les neurones utilisés (de type Izhikevich (Izhikevich, 2001), comportent un nombre minimal de 2 variables et permettent d'avoir le phénomène de résonance observé par (Galan et al., 2005).

Les conséquences sur la synchronisation des cellules sont semblables à celles décrites par (Mainen and Sejnowski, 1995). Il s'agit d'un point de vue dynamique d'un rephasage forcé des cellules par les entrées synaptiques. Expérimentalement le mécanisme repose sur le fait que des PPSIs sont déclenchés indirectement, via les granules, de façon assez fiables (corrélés) dans diverses mitrales connectées. Ces interactions rapides indirectes entre cellules mitrales ont été montrées par (Schoppa, 2006). L'inhibition lente bruitée reçue par les cellules mitrales (Schoppa 1998) est cependant remise en cause dans une autre article (en décembre 2006 par (Schoppa, 2006)) qui montre que les cellules granulaires peuvent se synchroniser pour émettre en même temps et libérer un inhibition rapide.

La complexité de ce modèle est minimale et atteint cependant un niveau fonctionnel adapté et vraisemblable pour le bulbe olfactif. Les vérifications expérimentales *in vivo* d'un tel mécanisme restent néanmoins assez minces car elles reposent uniquement sur des observations *in vitro*.

Figure 10. : Modèle de synchronie stochastique.



a) Deux courants synaptiques bruités différents (gris et noir) sont imposés à deux cellules mitrales différentes. Dans le cas à gauche ces courants sont indépendants, dans le cas de droite ces courants sont corrélés. **b)** Les potentiels membranaires évoluent de façon indépendante dans le cas des bruits non-corrélés (à gauche) tandis que les potentiels membranaires des cellules à droite tendent à se recouvrir. Les cellules mitrales émettent donc de façons synchrones même si elles reçoivent un courant synaptique corrélé.

Conclusion sur les modèles

Des modèles s'attachent à des aspects particuliers de la dynamique ou du traitement d'une information particulière mais tiennent peu compte des propriétés particulières des neurones (architecture et propriétés membranaires), des propriétés du réseau (connexions synaptiques). La compréhension du système olfactif permise par ces modèles est vite limitée par la confrontation aux données expérimentales précises notamment in vivo en conditions vigiles.

Des modèles plus réalistes ont le potentiel d'inclure une complexité qui reflète mieux les processus biologiques. Le nombre d'inconnues rend le travail sans doute hasardeux dans les premières tentatives, mais peut vraisemblablement par étapes, inclure les mécanismes plus complexes comme le proposent (Rubin and Cleland, 2006) à partir du modèle de (Davison et al., 2000).

Les neurosciences théoriques permettent cependant d'accélérer cette démarche et de combler le fossé entre une approche modélisatrice simplement fonctionnelle (la 1^{ère}) et une approche simplement biophysique très réaliste mais difficilement généralisable (la 2nde).

Deux points restent à améliorer dans ces modèles : d'une part, l'information véhiculée par le BO nécessiterait d'être mesurée ; d'autre part, les dynamiques membranaires des cellules et les propriétés structurales ne sont décrites que partiellement et ne peuvent donc pas faire émerger des modèles biophysiques des propriétés directement comparables (pour des mesures telles que le PCL, les zones d'initiation des potentiels d'action ... etc...). Ainsi les questions relatives aux mécanismes d'interactions mitrales-granules ont été soit éludées, soit résolues de façon très simplifiées par rapport à leur réalité. De même les aspects synaptiques de la neurogénèse seulement abordés récemment sur le plan électrophysiologique (Saghatlyan et al., 2005) restent absent des modèles.

Cette thèse permet de se positionner par rapport aux modèles déjà construits: aux solutions qu'ils apportent et à leur limites en particulier biophysiques.

Problématique

Les mécanismes déclencheurs et les propriétés des interactions entre cellules mitrales restent encore loin d'être compris. Les structures trop fines des dendrites latérales des cellules mitrales les rendent quasi-impossibles d'accès aux méthodes d'enregistrements électrophysiologiques actuels. De même pour les dendrites apicales des cellules granulaires, leurs activités n'ont pu être qu'en partie révélées par des techniques d'imagerie (Egger et al., 2003, 2005). Ainsi les influences synaptiques mutuelles des cellules granulaires et des cellules mitrales restent encore à explorer. Les enjeux sont la compréhension de la dynamique oscillatoire du bulbe olfactif, la compréhension des phénomènes d'apprentissages liés à la neurogénèse dans le bulbe olfactif et la compréhension du mode de l'encodage spécifique de l'information venant du monde chimique environnant.

L'inhibition gabaergique sur les dendrites latérales des cellules mitrales s'exprime sous plusieurs formes. Elle peut être à la fois lente (Buonviso and Chaput, 1990; Schoppa et al., 1998; Egger et al., 2003, 2005) ou rapide (Schoppa et al., 1998; Margrie and Schaefer, 2003; Schoppa, 2006), synchrone (Lagier et al., 2004) ou asynchrone (Galan et al., 2006) par rapport aux activités des cellules mitrales, avoir un rôle local (Lowe, 2002; Xiong and Chen, 2002; Egger et al., 2005) ou global (vraisemblable mais non montré explicitement) sur les dendrites des cellules mitrales.

Ces inhibitions ont plusieurs caractéristiques souvent décrites indépendamment, qui nécessitent d'être reliées. D'abord la distribution spatiale des synapses n'est pas homogène : elles dépend de l'anatomie fonctionnelle du bulbe (Willhite et al., 2006) et de leur régénération non homogène dans le BO (Alonso et al., 2006). Ensuite qu'elles fonctionnent en mode lent ou rapide, local ou global, elles influencent la dynamique du bulbe entier ; en mode spatial large et temporel lent, elles vont être responsables d'une modulation des activités aux rythmes θ (Yokoi et al., 1995) ; en mode rapide elles sont responsables d'oscillations dans les fréquences γ (Lagier et al., 2004; Lagier et al., 2007) ; fonctionnant sous influence corticales elles seront plutôt liées aux oscillations dans les fréquences β (Neville and Haberly, 2003; Martin et al., 2006). Enfin leurs caractéristiques diffèrent selon l'expérience de l'animal (Saghatelyan et al., 2005) les impliquant dans les processus mnésiques et cognitifs.

Principalement, les caractéristiques synaptiques rapides, plastiques, modulables par les entrées corticales et leurs implications dans les oscillations β et γ amènent l'idée que **l'inhibition gabaergique a les atouts pour jouer un rôle majeur dans l'expression d'un codage temporel rapide dans le bulbe olfactif**. Notre recherche a donc consisté à chercher les liens qui peuvent rendre compatibles et fonctionnelles les différentes caractéristiques de l'inhibition rapide en vue d'un codage des odeurs.

Plus précisément la question a été de **savoir comment l'inhibition influence finement les temps de spikes des cellules mitrales**. L'influence d'une excitation forte rapide des neurones sur leur temps de spikes est en général intuitivement plus simple puisqu'une excitation forte tend à rapprocher le potentiel membranaire des cellules du seuil d'émission du potentiel d'action. De même une influence combinée sous forme d'un bruit mélangé d'excitation et d'inhibition peut conduire à des cas simples où le neurone émet seulement quand le bruit lui fait dépasser un certain seuil (Mainen and Sejnowski, 1995). L'influence de l'inhibition seule est en revanche moins évidente en premier abord. Il a été montré que les phases d'activités neuronales pouvaient se rapprocher si les neurones recevaient des entrées inhibitrices communes pour certains types de neurones (Ermentrout, 1996; Galan et al., 2006). D'autre part, d'autres auteurs mettent à profit un autre mécanisme avec des interactions synaptiques fortes pour décrire la synchronie d'une population de neurones excitateurs connectés à une population de neurones inhibiteurs (Borgers and Kopell, 2003) (Ce mécanisme appliqués au bulbe olfactif est proche de la dynamique décrite dans le modèle de Davison ci-dessus).

Au regard des spécificités du BO, nous avons orienté cette question sur trois aspects particuliers :

Le rôle de l'inhibition en présence de bruit

Dans le cas particulier des cellules mitrales du BO, **la distribution des temps de spikes dans un train est très probablement importante pour la lecture d'un code par les structures en aval**. Les propriétés de l'inhibition dans les études citées ne décrivent pourtant pas quel serait le rôle d'une inhibition sur une distribution d'intervalles interspikes en conditions bruitées. L'inhibition récurrente et latérale d'origine granulaire sont les composantes majeures de l'inhibition (Schoppa et al., 1998; Isaacson, 2001) et leurs conséquences sur la dynamique d'un train de spikes en conditions bruitées restent à explorer.

Dans une première étude, nous avons donc cherché à caractériser **comment les propriétés variables de l'inhibition libérée sur les branches dendritiques latérales des cellules mitrales pouvaient contrôler les temps d'émission des potentiels d'action** enregistrés au niveau du soma. La position des synapses GABA_A sur la dendrite latérale laisse penser qu'elles ne font que réguler les trains de potentiels d'action générés au niveau du soma ou du glomérule plutôt que de contrôler spatialement l'activité du bulbe olfactif. Dans un modèle de cellule mitrale qui inclut les aspects spatiaux et dynamiques dérivés de (Davison et al., 2000), nous avons étudié comment les synapses GABAergiques pourraient être impliquées dans la régulation de l'influence du bruit sur les temps d'émission des potentiels d'action.

Le rôle de l'inhibition dans un réseau mitrale-granule

En réseau, **il a été supposé depuis** (Rall and Shepherd, 1968) **que les oscillations rapides (γ) résulteraient des interactions entre populations de cellules mitrales et cellules granulaires** sans que personne n'ait testé si les interactions synaptiques entre ces populations neuronales rendaient vraiment possibles les oscillations γ ou même β . Les interactions entre

populations de neurones excitateurs et inhibiteurs ont été décrites par (Brunel, 2000; Borgers and Kopell, 2003; Brunel and Wang, 2003; Borgers and Kopell, 2005) dans un cadre principalement théorique plutôt que réaliste. Il reste ainsi de nombreuses inconnues relatives à l'influence des paramètres spécifiques du bulbe olfactif tels que la variabilité des stimuli (l'hétérogénéité, évolution temporelle au cours du cycle respiratoire) et les propriétés des dynamiques synaptiques rapides et lentes propres au BO qui permettent l'émergence d'oscillations rapides. **Outre les propriétés des neurones, les différents modes d'inhibitions dendrodendritiques sont vraisemblablement les paramètres clés de la dynamique du système.**

Dans une seconde étude, nous avons donc testé **avec des modèles de neurones parmi les plus simples** (Intègre et décharge de divers types) **comment les propriétés seules des divers modes inhibiteurs pouvaient jouer sur les caractéristiques oscillatoires**, d'après des caractéristiques réalistes de stimulation et d'architecture de connexions du réseau bulbaire.

L'inhibition phasée pendant les oscillations

Dans le système nerveux, il a parfois été plus approprié de **considérer les activités des neurones, non plus sous des aspects électriques** (tels que le potentiel membranaire, les résistances etc...) **mais sous des aspects optiques** (comme pour les photons pour lesquels les caractéristiques sont les phases, les fréquences etc..)(Hoppensteadt and Izhikevich, 2000).

Pour le bulbe olfactif, les propriétés électriques membranaires des cellules mitrales les conduisent à se comporter comme des oscillateurs intrinsèques avec des propriétés d'oscillations sous le seuil (Desmaisons et al., 1999) associées vraisemblablement à des propriétés de résonance. Parallèlement à l'échelle du réseau, l'activité synaptique se comporte elle aussi de façon oscillante (Lagier et al., 2004). La question qui émerge directement est de savoir comment les phases des activités synaptiques interagissent avec les phases des activités neuronales.

L'approche modélisatrice peut fournir une part des réponses, issues des mécanismes de synchronisations entre deux oscillateurs (Pikovsky A., 2001). L'analyse par simulation dans le cas particulier des cellules mitrales peut permettre de caractériser les particularités de l'entraînement des cellules par une oscillation synaptique. **Ces particularités gouvernent vraisemblablement l'entraînement en phase des cellules dans le réseau bulbaire.** Par ailleurs, ayant accès aux enregistrements expérimentaux, il a été possible de mener une comparaison des relations phasiques entre les activités des cellules mitrales et les oscillations du PCL pendant les épisodes d'oscillations γ .

Dans cette troisième étude, nous nous sommes posé la question de savoir si dans les données expérimentales les caractéristiques d'activités des cellules mitrales peuvent laisser penser qu'un entraînement a lieu pendant les oscillations γ . La comparaison avec un modèle réaliste de cellule mitrale soumise à une oscillation synaptique permet en parallèle des enregistrements électrophysiologiques de vérifier et d'interpréter les résultats expérimentaux.

La synthèse de ces études est destinée à ouvrir une perspective pour comprendre les dynamiques du réseau sur l'ensemble d'un cycle respiratoire et de les associer à une fonctionnalité particulière. A cette occasion, on espère révéler les contrôles multiples de l'activité du bulbe par les synapses dendrodendritiques.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Résultats Partie 1:

L'inhibition dendrodendritique shuntante peut régulariser l'organisation temporelle des décharges des cellules mitrales

Résumé :

Les cellules mitrales, principaux neurones de projection du bulbe olfactif reçoivent une activation directe des neurones sensoriels primaires. Les entrées inhibitrices shuntantes délivrées par les cellules granulaires sur les dendrites latérales des cellules mitrales sont considérées influencer les temps de spikes et générer les oscillations du potentiel de champs local plutôt que de prévenir l'émission de spike au niveau du soma. Nous avons exploré ce phénomène dans un modèle de cellule mitrale compartimenté tenant en compte des propriétés biophysiques membranaires. Une inhibition rapide shuntante sur les dendrites latérales retarde alors l'émission de spike d'un délai dépendant à la fois de la phase à laquelle elle est imposée et de la distance électrotonique entre son point de déclenchement et le soma. De plus lorsque l'activation afférente de cellule mitrale est soumise à une faible corrélation temporelle, l'inhibition récurrente diminue significativement la largeur de distribution des temps de spikes illustrant ainsi une tendance favorable à une activité synchronisée. Néanmoins si l'inhibition récurrente arrive de façon désorganisée temporellement, elle tend à accroître la variance des temps de spikes. Ce résultat suggère un rôle essentiel pour les mécanismes précoces de régulation temporelle en olfaction tel que le sniffing, les oscillations intrinsèques des cellules mitrales et la régulation temporelle d'origine périptomérique.

Lateral dendritic shunt inhibition can regularize mitral cell spike patterning

François David^{1,2}, Christiane Linster¹, and Thomas A. Cleland¹

¹Dept. Neurobiology and Behavior
Cornell University
Ithaca, NY 14853

²Neurosciences & Systèmes Sensoriels, CNRS-Université Claude Bernard,
50, Avenue Tony Garnier
69366 Lyon Cedex 07, France

Keywords: GABA_A, granule cell, synchronization, olfactory bulb, shunt inhibition.

Abstract

Mitral cells, the principal output neurons of the olfactory bulb, receive direct synaptic activation from primary sensory neurons. Shunting inhibitory inputs delivered by granule cell interneurons onto mitral cell lateral dendrites, while poorly positioned to prevent spike initiation, are believed to influence spike timing and underlie coordinated field potential oscillations. We investigated this phenomenon in a reduced compartmental mitral cell model suitable for incorporation into network simulations. Lateral dendritic shunt conductances delayed spiking to a degree dependent on both their electrotonic distance and phase of onset. Moreover, when the afferent activation of mitral cells was at least loosely coordinated in time, recurrent inhibition significantly narrowed the distribution of mitral cell spike times, illustrating a tendency towards coordinated synchronous activity. However, if mitral cell activity was initially disorganized, recurrent inhibition actually increased the variance in spike timing. This result suggests an essential role for early mechanisms of temporal coordination in olfaction, such as sniffing and the initial synchronization of mitral cell intrinsic oscillations by periglomerular cell-mediated inhibition.

Introduction

While inhibition in the glomerular layer of the olfactory bulb is thought to shape mitral cell responses to odorants locally and regulate spike initiation (Linster and Gervais, 1996; Linster and Hasselmo, 1997; Aungst et al., 2003; Cleland and Sethupathy, 2006), dendrodendritic synaptic interactions between mitral and granule cells in the mammalian olfactory bulb (Jahr and Nicoll, 1982) are credited with regulating spike synchronization among mitral cells (Schoppa, 2006), control of network local field potential (LFP) oscillations (Lagier et al., 2004), and changes in the dynamics of olfactory bulb responses to odorants (Eeckman and Freeman, 1990; Nusser et al., 2001; Davison et al., 2003). However, it remains unclear how well these inhibitory synaptic interactions, distributed along the extensive lateral dendrites at locations up to hundreds of micrometers from mitral cells' spike-initiating zones, could effectively shape the timing of mitral cell spikes and the synchronization of neural activity across the olfactory bulb.

Previous models of olfactory bulb processing have shown that the feedback interactions among mitral and granule cells can underlie broad oscillations in the olfactory bulb comparable to those observed in electrophysiological studies (Rall and Shepherd, 1968; Li and Hopfield, 1989; Davison et al., 2003; Bathellier et al., 2006; Galan et al., 2006). While these models illustrate how the relevant dynamics can be created by these coupled oscillators, it is not clear how spike timing in individual mitral cells can be influenced by the inhibitory inputs on their lateral dendrites that are delivered by granule cells. We used a compartmental model of a mitral cell lateral dendrite, along with a reduced mitral cell model adapted from that of Davison and colleagues (Davison et al., 2000), to investigate whether and how GABA_A-mediated inhibitory inputs on the lateral dendrites can regulate spike timing at the somatic spike-initiating zone of mitral cells. We first show that the somatic effects of dendritic hyperpolarizing inputs using a long, multi-compartmental lateral dendrite modeled after that described by Bhalla and Bower (Bhalla and Bower, 1993) can be adequately replicated by a simplified, single-compartment lateral dendrite model. We then show that shunting inhibitory synaptic inputs on each of these lateral dendrites are comparably effective, able to modulate spike timing measured at the soma, and that their efficacy depends on the

strengths and timing of the IPSCs. Finally, we show that these lateral dendritic inhibitory inputs can improve the replicability of stimulus-evoked spike timing at the mitral cell soma. In particular, recurrent (self-) inhibition, which occurs when a mitral cell excites granule cell spines via its lateral dendrites and subsequently is inhibited by their activity (Egger et al., 2003, 2005) can stabilize the interspike intervals of a stimulus-evoked spike train in mitral cells.

Methods

Simulations

All simulations were performed using the NEURON 5.7 simulator (<http://www.neuron.yale.edu>) under a Fedora Core Linux operating system (<http://www.redhat.com/fedora>). All simulations employed a fixed time step of 0.01 ms.

Neurons

Our mitral cell model was based on that of Davison and colleagues (Davison et al., 2000, 2003), which is distinguished by its reduction to four isopotential compartments (glomerular tuft, primary dendrite, soma, lateral dendrite), linked by stub compartments acting as axial resistors, while retaining the capacity to express the essential physiological properties of mitral cells. Briefly, the membrane potentials of the four compartments are governed by the following equations:

$$C_m V'_s = -I_{leak} - I_{Na} - I_{Kfast} - I_K - I_{KA} - I_{KCa} - I_{Ca} + (g_{sd}/p) \times (V_d - V_s) + (g_{sp}/p)(V_p - V_s) + I_s/p \quad (1)$$

$$C_m V'_g = -I_{leak} - I_K - I_C + (g_{pg}/q)(V_p - V_g) + I_g/q \quad (2)$$

$$C_m V'_p = -I_{leak} - I_{Na} - I_{Kfast} - I_K - I_{Ca} + (g_{sp}/r) \cdot (V_s - V_p) + (g_{pg}/r)(V_g - V_p) \quad (3)$$

$$C_m V'_d = -I_{leak} - I_{Na} - I_{Kfast} - (g_{sd}/s) \cdot (V_s - V_d) \quad (4)$$

in which V_s , V_g , V_p and V_d represent the membrane potentials of the soma, the glomerulus, the primary dendrite and the lateral dendrite respectively. The membrane currents (I_x for each channel fluxing ion x , and the leak current I_{leak}) and other physiological parameters were selected and fit by Davison and colleagues according to the work of Bhalla and Bower (1993). The variables p , q , r , and s are the ratios of the surface areas of the four compartments, respectively, to the total surface area of the cell. The values g_{sd} , g_{sp} , and g_{pg} represent the conductances of the axial resistors joining the soma and lateral dendrite, soma and primary dendrite, and primary dendrite and glomerular compartments respectively. Mitral cell model parameters are summarized in Table 1.

In some simulations, we substituted a long, multi-compartmental lateral dendrite for the single-compartment lateral dendrite of this model in order to assess how well the simplified model dendrite replicated the relevant properties of a long dendrite with intact cable properties. The length (l) of the multi-compartmental lateral dendrite was 1000 μm (divided into 100 compartments of 10 μm) and its diameter (d) was set to 17.1 μm to maintain the same proportion of surface area devoted to the lateral dendrite as in the simplified dendrite model. Each compartment of the lateral dendrite followed the equation

$$C_m V'_d = -I_{leak} - I_{Na} - I_{Kfast} + I_{diff} \quad (5)$$

where I_{diff} is the diffusive component

$$I_{diff} = \frac{V_{j-1} - V_j}{\frac{R_a^{j-1} \cdot l}{\pi \cdot \frac{d^2}{4}}} + \frac{V_{j+1} - V_j}{\frac{R_a^{j+1} \cdot l}{\pi \cdot \frac{d^2}{4}}} \quad (6)$$

and V_{j+1} and V_{j-1} correspond to the potentials of the neighboring compartments. Given the specified size constraints and a specific membrane resistance of $R_m = 10^5 \Omega \cdot \text{cm}^2$ at rest, we selected a linking compartment resistivity $R_a = 595 \Omega \cdot \text{cm}$ such that this model dendrite would exhibit the same space constant λ as a dendrite with an axial resistivity of $70 \Omega \cdot \text{cm}$ and a diameter of $2 \mu\text{m}$ (Bhalla and Bower, 1993; Lowe, 2003). The axial resistivity R_a was the same for all the compartments of the lateral dendrite.

$$\lambda = \sqrt{\frac{d \cdot R_m}{4 \cdot R_a}} \quad (7)$$

The granule cell was modeled by a single-compartment spine, the parameters of which were adapted from the work of Anton and colleagues (Anton et al., 1993). As we were interested in the recurrent inhibition mediated by granule cells, and not lateral inhibition between mitral cells, a single spine model was sufficient. The passive properties of the granule cell spine were modeled as

$$C_m \cdot V' = -g_{pas} \cdot (V - E_{pas}) + I_{AMPA} \quad (8)$$

where $g_{pas} = 0.25 \text{ mS/cm}^2$, $C_m = 1 \mu\text{F/cm}^2$, $E_{pas} = -65\text{mV}$, $R_a = 80 \Omega \cdot \text{cm}$, diameter = $0.8 \mu\text{m}$, and length = $0.7 \mu\text{m}$. I_{AMPA} denotes the fast excitatory post-synaptic current evoked via AMPA receptor activation by glutamate released onto granule cell spines whenever a spike occurred in the mitral cell.

Synaptic inhibition

Single IPSCs. In the first set of simulations, we opened an artificial IPSC (conductance) into the lateral dendrite of the mitral cell to simulate synaptic inhibitory inputs. The IPSC was triggered via the activation of an inhibitory GABA_A-like conductance with single-exponential decay and a time constant of $\tau_{GABA} = 5\text{ms}$:

$$g_{GABA}(t) = g_{max} \cdot e^{-\frac{t - (t_{spike} + del)}{\tau_{GABA}}} \quad (9)$$

where g_{max} varied in realistic ranges and the quantity $(t_{spike} + del)$ was the time at which the IPSC was triggered (t_{spike} is a reference time and del an arbitrary phase or time delay). The inhibitory current was thereby calculated as:

$$I_{GABA}(t) = g_{GABA}(t) \cdot (V(t) - E_{GABA}) \quad (10)$$

where $E_{GABA} = -70\text{mV}$.

Inhibition by bursts of IPSCs. Subsequently, instead of evoking a single IPSC, we evoked a burst of IPSCs composed of either 10 or 200 single IPSCs. Their distribution in time followed a gaussian distribution with a mean of 10 ms and a standard deviation between 0 and 20 ms. The inhibitory conductance (g_{GABA}) of each single IPSC was randomly selected from a uniform distribution ranging between 0 and $0.1 \mu\text{S}$ for bursts of 10 IPSCs or between 0 and

0.005 μS for bursts of 200 IPSCs. Individual conductances were summed over time as depicted in Equation 11, resulting in an aggregate g_{GABA} term from which we derived the value of the resulting current I_{GABA} .

$$g_{\text{GABA}}(t) = \sum_{i=1}^{n_{\text{IPSC}}} g_{\text{max}} \cdot e^{-\frac{t-t_i}{\tau_{\text{GABA}}}} \quad (11)$$

Feedback inhibitory synapses between mitral cells and granule cells. To model recurrent interactions between mitral and granule cells, excitatory synapses on granule cells (AMPA) as well as graded inhibitory synapses on mitral cell lateral dendrites (GABA_A) were modeled. The AMPA synapses were activated each time an action potential was triggered in the mitral cell, and the resulting excitatory synaptic conductance was modeled with a single-exponential decay function:

$$g_{\text{AMPA}}(t) = g_{\text{max}} \cdot e^{-\frac{t-(\text{del} + t_{\text{spike}})}{\tau_{\text{AMPA}}}} \quad (12)$$

resulting in an excitatory synaptic current of

$$I_{\text{AMPA}}(t) = g_{\text{AMPA}}(t) \cdot (V(t) - E_{\text{AMPA}}) \quad (13)$$

where the synaptic delay $\text{del} = 1.8$ ms (Davison et al., 2003), $g_{\text{max}} = 0.01$ nS, $E_{\text{AMPA}} = 0$ mV, and $\tau_{\text{AMPA}} = 3$ ms.

GABAergic synapses on the mitral cell lateral dendrite were graded and thus activated by a simple depolarization of the membrane potential according to:

$$C(V_{\text{pres}}) = \frac{1}{1 + e^{4.S.(V_{\text{th}} - V_{\text{pres}}(t))}} \quad (14)$$

where $C(V_{\text{pres}})$ is a sigmoid function representing the degree of activation of the synapse and V_{pres} is the membrane potential of the presynaptic compartment. This function ranges from 0 to 1 and can be considered as an analog of the neurotransmitter concentration in the synaptic cleft. The variable V_{th} is the presynaptic membrane potential for which the slope of the sigmoid is at maximum and takes the value S . The synaptic conductance $g(t)$ was then computed at each time step:

$$\frac{dg}{dt} = \frac{g_{\infty} - g(t)}{\tau_{\text{syn}}} \quad (15)$$

where $g_{\infty} = g_{\text{max}} \cdot C(t)$, representing the conductance at $t = \infty$. Finally, the resulting current was calculated for each time step as follows:

$$I_{\text{GABA}} = g(t) \cdot (V_{\text{post}} - E_{\text{GABA}}) \quad (16)$$

In these equations, $E_{\text{GABA}} = -70$ mV, $\tau_{\text{syn}} = 5$ ms, $V_{\text{th}} = -45$ mV, $S = 0.2$, and g_{max} was varied among realistic values as described below.

Amplitude of simulated IPSCs and inhibitory conductances. Measurements of inhibitory postsynaptic currents under *in vitro* conditions constrained the maximal conductance values

of model synapses. The net inhibitory synaptic conductance evoked in single mitral cells by granule cell GABA release has been estimated to be on the order of 20 nS (Schoppa et al., 1998; Schoppa, 2006), based on studies in which patterned electrical stimulation was delivered to olfactory bulb glomeruli at a modest but effective intensity sufficient to drive recurrent network activity and synchronize mitral cell spikes. In the simulations presented here, IPSC conductance values were generally varied between 0 and 2000 nS, and in one study up to 50 μ S.

Mitral cell stimulation

Mitral cells were stimulated in the glomerular compartment with depolarizing current injection ranging between 0.5 nA and 1.8 nA, respectively corresponding to evoked firing frequencies ranging between 20 Hz and 40 Hz. White noise, with a band-width from 0 to 4 kHz, a mean of 0, a standard deviation of 0.9 nA and colored by convolution with a single exponential function (1 ms time constant) was added to the injected current. The different realizations of noise were generated using the `startsw()` function of NEURON as a seed generator.

Data analysis

Interspike intervals (ISIs) were calculated based on spike times recorded at the soma. In all simulations, means and standard deviations were calculated for ISI values based on repeated simulations with different noise realizations. The means of sets of ISIs obtained with different parameters were compared using t-tests, whereas the variances of these sets were compared using Hartley's test of homogeneity of variance (F_{\max} ; variance ratio test). Criteria for significance were set at $\alpha = 0.05$. ISI density distributions were fitted with a normal distribution function computed with MATLAB 7.0 (The Mathworks, Natick, MA).

Results

Comparison of the single- and multi-compartment lateral dendrite models

We compared the passive and active signal conduction properties of a long multi-compartmental lateral dendrite model built according to experimentally estimated parameters with those of a simplified, single-compartment lateral dendrite (Fig. 1(A)). The passive properties of the multicompartmental dendrite were measured by opening a 0.05 μ S inhibitory conductance at different locations along its length. As the conductance location progressed from a proximal (close to the soma) to a distal (far from the soma) location on the lateral dendrite, the inhibitory potential measured in the soma decreased in amplitude and its peak was further delayed (Fig. 1(B); Fig. 1(D),(E), *triangle symbols*). For comparison, in the simplified model dendrite (Fig. 1(A), *within brackets*), varying the resistivity of the linking compartment between 0.01 and 1.35 k Ω .cm yielded comparable effects on the somatic inhibitory potential amplitude and peak latency (Fig. 1(C)). To further our comparison, we opened a 1 μ S shunting conductance ($E_{\text{rev}} = -65$ mV) in each type of lateral dendrite model and again varied either the location of this shunting conductance or the linking compartment resistivity as appropriate for each model. These simulations showed that the input resistance and membrane time constant at the soma (measured by injecting brief somatic hyperpolarizing currents during application of the shunting conductances) were, again, comparably influenced by the location in the multicompartmental dendrite and the linking compartment resistivity in the simplified dendrite (Fig. 1(F,G)), although the time constant was somewhat shorter in the latter.

Figure 1. Comparison of the response and filtering properties of a simplified single-compartment dendrite with those of a long multi-compartmental dendrite.

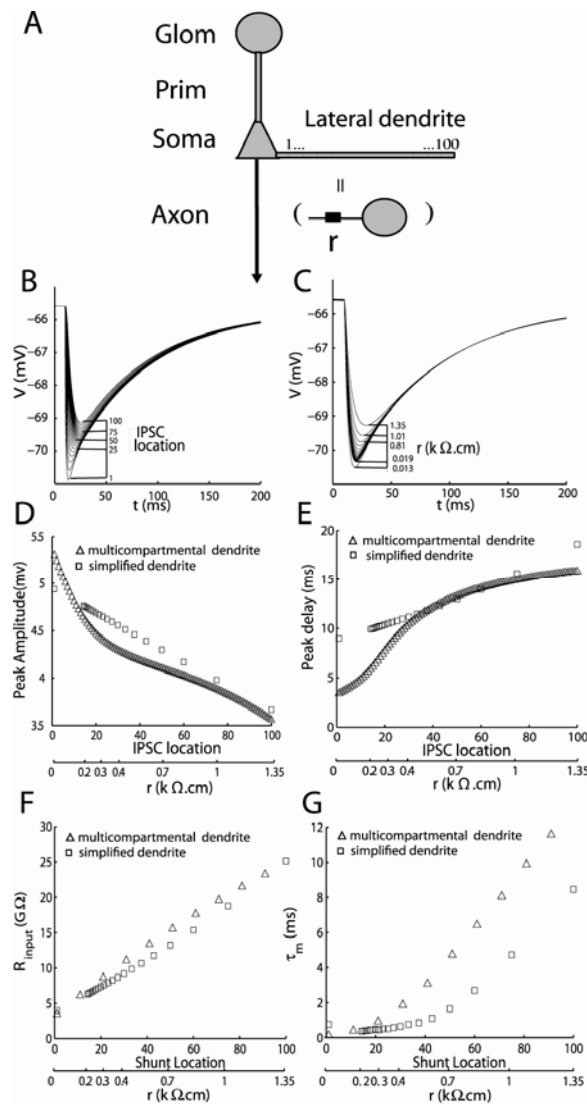


Fig. 1

A. Schematic representation of a mitral cell consisting of a glomerular tuft (*Glom*), primary dendrite (*Prim*), soma, and one of two model lateral dendrites. The axon was not explicitly modeled. The first, multicompartmental lateral dendrite model was composed of one hundred identical compartments, each 10 μm in length. The second, simplified model consisted of a single isopotential compartment linked to the soma through a tiny linking compartment, which served as an axial resistor (r). **B.** IPSP time courses recorded in the soma following IPSC activations (50 nS, $E_{\text{rev}} = -90\text{mV}$) at different locations (every 5 sections) along the long lateral dendrite. Location is depicted in numbers of 10 μm sections. **C.** IPSP timecourses recorded in the soma following the opening of IPSCs in the simplified, isopotential lateral dendrite as the resistivity of the linking compartment was varied from 0.013 to 1.35 $\text{k}\Omega\cdot\text{cm}$. This range of resistivities was selected to match the peak maxima measured in (A). **D.** Plot of IPSP peak amplitude in the soma as a function of the IPSC location on the multicompartmental dendrite (triangles) or the resistivity r of the linking compartment adjoining the simplified dendrite (squares). **E.** Latency from IPSC initiation to IPSP peak in the soma in cells with each of the two dendrite models (same symbols as in (D)). **F.** Changes in somatic input resistance (as measured using a -100 pA square pulse injected into the soma) after the opening of a 1 nS shunt conductance in the lateral dendrite (more closely representing the effects of a GABA_A-ergic chloride conductance), as a function of the location of the shunt (in the multicompartmental dendrite, triangles) or the resistivity r of the linking compartment (in the simplified dendrite, squares). **G.** Changes in the somatic membrane time constant after the opening of a 1 nS chloride shunt conductance in the lateral dendrite (measured as the time constant of the voltage deflection generated by the same hyperpolarizing step current as used in (F)), as a function of the location of the shunt (in the multicompartmental dendrite, triangles) or the resistivity r of the linking compartment (in the simplified

dendrite, *squares*). The somatic membrane time constant was similar for both neurons (80 ms in the absence of shunting conductances).

We then compared the effect of lateral dendritic inhibitory inputs on spike initiation at the soma in both models. While depolarizing the glomerular compartment so as to yield a stable, regular mitral cell firing frequency of 20, 30 or 40 Hz, we measured how lateral dendritic shunting IPSCs (50 nS; $E_{rev} = -70$ mV) influenced the timing of these evoked spikes. Specifically, we measured these spike timing effects as functions of the phase of the IPSC relative to the interspike interval (ISI), and also with respect to the location along the dendrite where the inhibitory conductance was inserted (in the multicompartmental dendrite) or to the linking compartment resistivity (in the simplified dendrite). All IPSCs were initiated during the tenth ISI, at which point the baseline spike rate was always verifiably stationary.

Figure 2. Shunting conductance-induced delays of mitral cell spikes as a function of IPSC location and phase with respect to the mitral cell ISI.

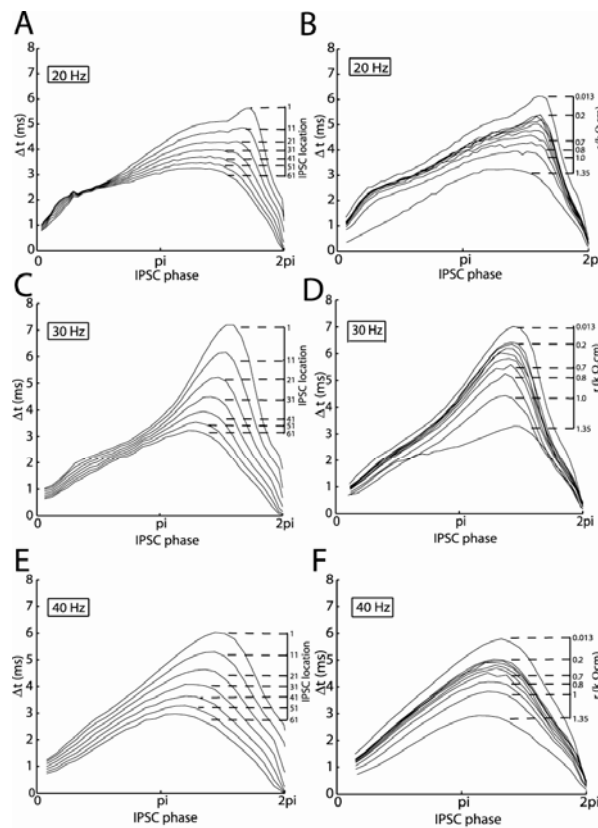


Fig.2

IPSC phase is with respect to the times of the preceding and following mitral cell spikes under baseline conditions, i.e., in the absence of any effect that would delay the latter. The IPSC was delivered with $g_{max} = 50$ nS, $E_{rev} = -70$ mV, and a duration of 5 ms in all cases. **A.** Spike delays in a model neuron with a multicompartmental lateral dendrite, with constant current injection in the glomerular compartment so as to yield a 20 Hz spiking frequency. The location of the IPSC point process was varied between 1 and 61 sections (10 to 610 μ m) distance from the soma, and the onset phase was varied between 0 and 2π . **B.** Analogous results as obtained from the model neuron with a simplified lateral dendrite, depolarized to a baseline 20 Hz firing frequency. Rather than IPSC location, the resistivity of the linking compartment was varied between 0.013 and 1.35 kΩ.cm, leading to a comparable modulation of spike delay as a function of IPSC phase. **C.** Same as (A), but in a model neuron depolarized to a 30 Hz baseline frequency. **D.** Same as (B), but in a model neuron depolarized to a 30 Hz baseline frequency. **E.** Same as (A), but in a model neuron depolarized to a 40 Hz baseline frequency. **F.** Same as (B), but in a model neuron depolarized to a 40 Hz baseline frequency.

In the multicompartmental dendrite model, the IPSC always delayed the next spike, but the degree of this delay was influenced by both location and phase. The phase of the IPSC had a powerful effect on the delay, exerting its maximal effect at roughly $3\pi/2$ radians. Furthermore, IPSCs triggered in the proximal dendrite always delayed the spike more than did distal IPSCs, but the effect of distance was also strongest when the IPSC was delivered at around $3\pi/2$ radians. These basic relationships persisted irrespective of baseline spike frequency (Fig. 2(A),(C),(E)). In the simplified dendrite model, varying the linking compartment resistivity produced a similar effect. The ranges of linking resistivities shown were selected to correspond to IPSCs delivered between 1 and 61 μm from the soma (compare Figs. 2(A) and (B), 2(C) and (D), and 2 (E) and (F)). Given the similar responses and filtering properties of these two models, and the calibration of the simplified model dendritic parameters enabled by the above simulations, subsequent simulations were performed only with the mitral cell model incorporating the simplified, single-compartment lateral dendrite.

Effects of IPSC phase and amplitude on spike timing

IPSC-induced delays in spike timing were also influenced by the net inhibitory synaptic conductance. In simulations using a linking compartment resistivity of 0.405 $\text{k}\Omega\cdot\text{cm}$ between the lateral dendrite and soma, both the phase and amplitude of the lateral dendritic IPSC substantially influenced the delay imposed on spikes embedded in 20, 30, and 40 Hz spike trains (Fig. 3). When the inhibitory conductance was small enough (less than approximately 200 nS), the IPSC had a maximal effect when it was initiated at roughly $3\pi/2$ radians. When the inhibitory conductance was over 200 nS, the most effective phase approached 2π radians and no longer constituted a local maximum. As a ~ 20 nS total inhibitory conductance, evoked in mitral cells by glomerular stimulation, has been shown to be effective at modulating mitral cell spike timing (Schoppa et al., 1998; Schoppa, 2006), phase-delay functions with their local maxima at roughly $3\pi/2$ are probably the more physiologically relevant.

Effects of IPSC parameters on ISI distribution under noisy conditions

In order to better understand the spike-timing effects of lateral dendritic inhibitory inputs under noisy conditions, we injected current noise into the mitral cell soma during glomerular stimulation so as to generate distributions of ISIs and measured how dendritic inhibitory inputs affected the resulting distributions. Measuring the variance of ISI distributions is a convenient way of measuring spike timing variability under noisy conditions; *in vivo* experiments have shown that, during odor-evoked LFP gamma oscillations, mitral cell ISIs exhibit substantial variability, with standard deviations varying from a few milliseconds to hundreds of milliseconds (Debarbieux et al., 2003). Moreover, intracellular recordings in mitral cells have shown that the membrane potential fluctuates intrinsically (Cang and Isaacson, 2003; Margrie and Schaefer, 2003), presumably due to external synaptic activity as well as their intrinsic oscillatory properties as observed in slice preparations (Desmaisons et al., 1999).

Figure 3. Shunting conductance-induced spike delays in a cell with a simplified lateral dendrite as a function of IPSC onset phase and strength (g_{\max} ; $E_{\text{rev}} = -70$ mV).

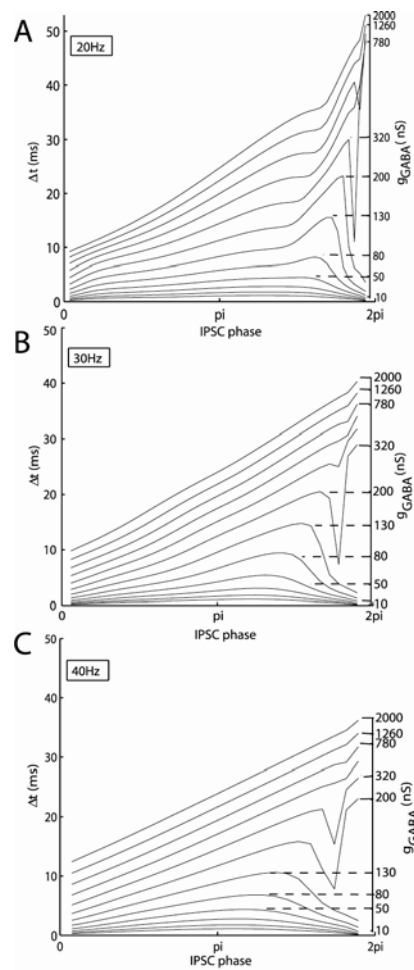


Fig. 3

The linking resistivity between the simplified dendrite and soma was held constant at 0.405 k Ω .cm. **A.** Spike delays in a model neuron with a simplified lateral dendrite, with constant current injection in the glomerular compartment to yield a 20 Hz spiking frequency. The maximum conductance of the IPSC was varied on a logarithmic scale between 10 and 2000 nS, and the onset phase was varied between 0 and 2π . **B.** Same simulations as in (A), but performed on a model neuron with a 30 Hz baseline frequency. **C.** Same simulations as in (A), but performed on a model neuron with a 40 Hz baseline frequency.

Using a constant glomerular stimulus current yielding a mean 30 Hz baseline spike rate (corresponding to a 33.3 ms mean baseline ISI), and retaining a 0.405 k Ω .cm linking compartment resistivity between lateral dendrite and soma, we injected current noise (see Methods) into the soma sufficient to generate an ISI standard deviation of ~ 13 ms. The interval distribution of the tenth ISI in each set of simulations was recorded both in the absence of inhibitory inputs and in the presence of 500 nS IPSCs delivered at one of three selected “phases” – specifically, at constant latencies of 5, 15, and 25 ms, corresponding roughly to phases of $\pi/3$, π and $3\pi/2$ radians for purposes of comparison with Fig. 3(B). The ISI distributions for each of these cases, obtained from 1000 repetitions with different realizations of noise, are illustrated in Fig. 4.

In these simulations, incoming lateral dendritic IPSCs generated significant reductions in the variability of mitral cell spike timing (i.e., in the variance of ISI distributions; Fig. 4(A)-

(D); variance ratio test: $F(998,700) = 2.117 > 1.122$; $p < 0.05$). Moreover, the standard deviation of the ISI distribution continued to decrease as the phase of the IPSC was further delayed, reaching its maximum effect at the longest delay tested (25 ms, corresponding to $\sim 3\pi/2$ radians). Specifically, the standard deviation σ_{ISI} declined from 9.93 ms at a 5 ms IPSC delay (Fig. 4(D); $F(981,700) = 1.178 > 1.123$; $p < 0.05$). That is, within the range of delays tested, the later an IPSC was triggered with respect to the preceding spike, the stronger was the resulting decrease in ISI variability.

Figure 4. Effects of the maximum conductance and onset phase of single shunting IPSCs ($E_{\text{rev}} = -70$ mV) on the distribution of ISIs among repeated trials under noisy conditions.

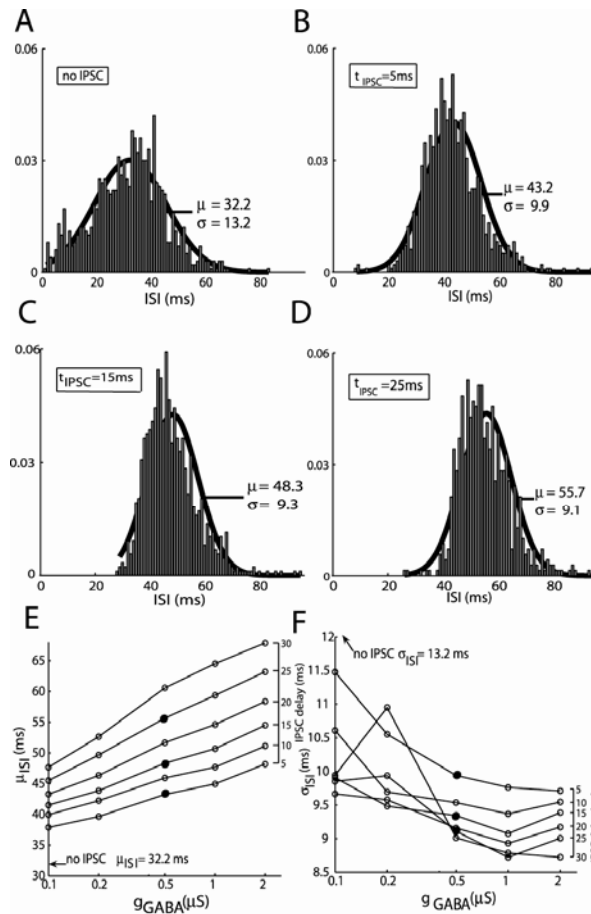


Fig. 4

Stationary, colored current noise (see Methods) was injected into the soma during all simulations; the baseline firing rate was set to a mean of 30 Hz. **A.** Distribution of mitral cell ISIs under baseline conditions in the absence of incoming IPSCs. The ISI distribution was derived from 1000 simulations with different realizations of noise, and fitted with a Gaussian distribution with a mean of 32.2 ms and a standard deviation of 13.2 ms. **B.** A 500 nS shunting IPSC was opened 5 ms after a mitral cell spike for the same 1000 realizations of noise as in (A). As a consequence, the mean spike delay increased to 43.2 ms and the standard deviation declined to 9.9 ms. **C.** As in (B), except that the IPSC was opened at a 15 ms latency. The mean spike delay increased further to 48.3 ms, and the standard deviation was further reduced to 9.3 ms. **D.** As in (C), except that the IPSC was opened at a 25 ms latency. The mean spike delay increased further to 55.7 ms, and the standard deviation was further reduced to 9.1 ms. **E.** The mean ISI (μ_{ISI}) plotted as a function of IPSC maximum conductance (abscissa) and the latency of the IPSC onset with respect to the prior mitral cell spike (six curves, 5-30 ms). Solid dots identify those sets of simulations depicted in (A)-(D). **F.** The ISI standard deviation (σ_{ISI}) plotted as a function of the same two variables. Higher inhibitory conductances consistently generated reduced σ_{ISI} values; note that the right-hand axis is inverted in comparison to (E). Solid dots identify those sets of simulations depicted in (A)-(D).

We then measured how the strength of the IPSC interacted with its timing to influence the means and standard deviations of ISI distributions. Inhibitory conductances were opened at five different strengths (100, 200, 500, 1000, or 2000 nS) and at six different time delays (5-30 ms) with respect to the preceding mitral cell spike. At all timing delays, increasing the peak IPSC conductance increased the mean ISI (delaying the next spike) and reduced the ISI standard deviation (Fig. 4(E),(F)). These simulations demonstrate that synaptic inhibition located along the mitral cell lateral dendrite can regulate the variability of spike timing at the soma.

Effects of recurrent inhibition

In the above simulations, the timing and amplitude of externally generated dendritic IPSCs were varied to investigate their influence on somatic spiking properties. We next implemented recurrent inhibition between the mitral cell lateral dendrite and a granule cell spine. In this model, mitral cell spikes, generated in the soma, propagated into the lateral dendrite and activated glutamatergic AMPA synapses in the granule cell spine. The spine in turn rapidly depolarized, in turn activating the GABAergic synapse on the mitral cell lateral dendrite. As in previous simulations, the conductance of the inhibitory synapse was set to 500 nS and the decay time constant of the inhibitory conductance was set to 5 ms. For 50 realizations of noise and a mean baseline spiking rate of 30 Hz, we measured the ISI mean and standard deviation over the entire spike train for 4 s (Fig. 5(A),(B)). The inclusion of recurrent inhibition significantly reduced the standard deviation of the ISI from 12.8 to 10.3 ms (variance ratio test: $F(2729,1785) = 1.54 > 1.074$; $p < 0.05$), while also increasing the ISI mean.

We then repeated these measurements over 50 different realizations of noise and varied the GABAergic IPSC conductance from 20 nS to 50 μ S on a logarithmic scale (Fig. 5(C,D)). Three intensities of glomerular stimulation were used to yield mean baseline firing rates of 20 Hz, 30 Hz and 40 Hz. Inhibitory conductance magnitude had strong effects on ISI mean and standard deviation; larger synaptic conductances increased the latency to the next spike and narrowed the distribution of its timing (variance ratio test; 20 Hz: $F(1949,991) = 2.00 > 1.096$, $p < 0.05$; 40 Hz: $F(3516,1304) = 1.37 > 1.079$, $p < 0.05$). These simulations indicate that recurrent inhibition can enhance the regularity of a spike train as well as affect its mean frequency.

Figure 5. Effect of recurrent shunting inhibition on mitral cell ISI distributions in the presence of noise.

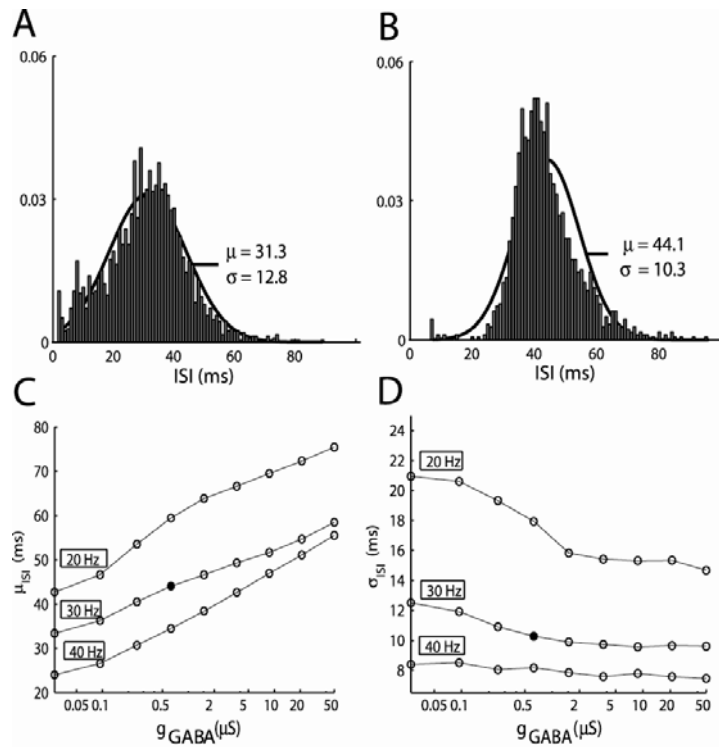


Fig.5

Noise properties are the same as those described in Fig. 4. **A.** Distribution of mitral cell ISIs under baseline conditions in the absence of mitral-granule synaptic interactions. The baseline mitral cell mean firing rate was set to 30 Hz. The ISI distribution was derived from 50 simulations of spike trains lasting 4 s with different realizations of noise, and fitted with a Gaussian distribution with a mean of 31.3 ms and a standard deviation of 12.8 ms. **B.** Distribution of mitral cell ISIs under the same conditions as in (A) with the addition of recurrent synaptic connections between the lateral dendrite and a model granule cell spine (see Methods). Synaptic weights were tuned so that the recurrent inhibitory synapse onto the lateral dendrite opened a ‘chloride’ conductance ($E_{rev} = -70$ mV) of approximately 500 nS. The mean spike delay was increased to 44.1 ms, and the standard deviation was reduced to 10.3 ms. **C.** Mean ISI values plotted as a function of recurrent inhibitory synaptic conductance for three baseline activity levels (20, 30, and 40 Hz mean spike rates). The solid dot identifies the set of simulations depicted in (B). **D.** ISI standard deviations plotted as a function of recurrent inhibitory synaptic conductance for three baseline activity levels (20, 30, and 40 Hz mean spike rates). The solid dot identifies the set of simulations depicted in (B).

Effects of distributions of IPSCs

Finally, we asked how incoming bursts of IPSCs that are distributed in time and amplitude can influence mitral cell spike timing properties. In these simulations, the mean IPSC delay was held constant while the variance of the distribution was varied. Specifically, the IPSC distribution was centered on a mean delay of 10 ms with respect to the previous spike (which of course corresponded to different phases of the ISI in the three baseline spike rates studied), whereas the standard deviation of IPSC timing was varied between 0 and 20 ms. Fig. 6(A-D) illustrates the ISI distributions resulting from IPSC bursts composed of 200 IPSCs, with amplitudes selected randomly from a uniform distribution ranging from 0 to 5 nS and the standard deviation σ_{IPSC} of their normally-distributed trigger times set to 2.5, 7.5, 12.5, and 17.5 ms. Comparable simulations utilizing distributions of fewer but larger IPSCs (see Methods) yielded qualitatively similar results (not shown).

Figure 6. Effect of distributions of multiple incoming shunting IPSCs on mitral cell ISI distributions in the presence of noise.

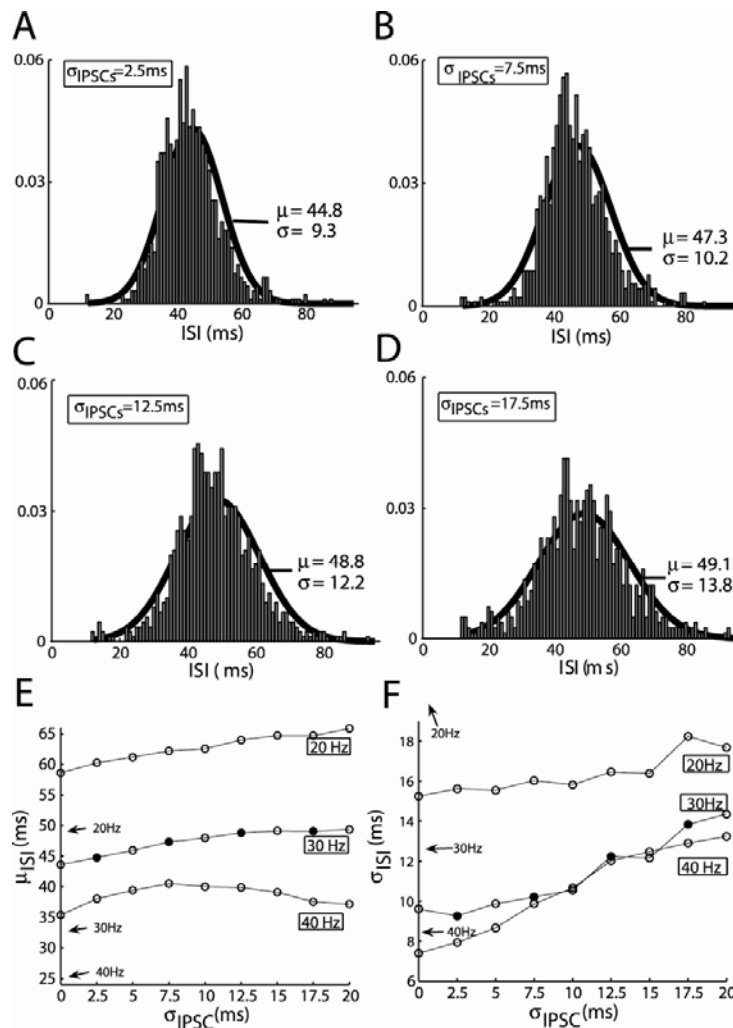


Fig.6

Noise properties are the same as described in Figs. 4-5. In all cases, a distribution of 200 IPSCs was triggered with a mean latency of 10 ms after a mitral cell spike; individual IPSC ‘chloride’ conductances ($E_{rev} = -70$ mV) were selected from a uniform random distribution with a range of 0 to 5 nS. Standard deviations of the distribution of IPSCs in time around this mean were varied. ISI distributions were derived from 1000 simulations with different realizations of noise. **A.** Effect of an IPSC burst with a standard deviation (σ_{IPSC}) of 2.5 ms. **B.** Effect of an IPSC burst with a standard deviation (σ_{IPSC}) of 7.5 ms. **C.** Effect of an IPSC burst with a standard deviation (σ_{IPSC}) of 12.5 ms. **D.** Effect of an IPSC burst with a standard deviation (σ_{IPSC}) of 17.5 ms. **E.** Mitral cell mean spike delays plotted as a function of the breadth of the distribution in time of incoming IPSCs. The relationship is depicted for three baseline mitral cell mean firing rates (20, 30, and 40 Hz). Solid dots identify those sets of simulations depicted in (A)-(D). For comparison, mitral cell mean spike delays in the absence of incoming IPSCs are designated with arrows on the ordinate for each of the three baseline mean firing rates. **F.** The standard deviation of mitral cell ISIs plotted as a function of the breadth of the distribution in time of incoming IPSCs. The relationship is depicted for three baseline mitral cell mean firing rates (20, 30, and 40 Hz). Solid dots identify those sets of simulations depicted in (A)-(D). For comparison, the standard deviations of mitral cell ISI distributions in the absence of incoming IPSCs are designated with arrows on the ordinate for each of the three baseline mean firing rates.

For small σ_{IPSC} values (e.g., 2.5ms), the resulting distribution of mitral cell ISIs (Fig. 6 (A)) was narrower and had a larger mean than that exhibited by cells without incoming IPSCs (Fig. 4(A)); a similar result as was found for single IPSCs (e.g, Fig. 4(B)). At larger values of

σ_{IPSC} , however, both the mean and standard deviation of mitral cell ISIs increased (Fig. 6 (B)-(D)), even to the point where the ISI distribution became broader than that exhibited in the absence of incoming IPSCs (Fig. 6(D)). This result suggests two conclusions: first, that the variance in mitral cell spike timing is substantially influenced by the variance in timing among incoming IPSCs, and, second, that desynchronized, temporally unstructured IPSCs actually impede the regulation of mitral cell spike timing, and consequently will hinder, rather than facilitate, the synchronization of spikes among mitral cell populations.

Discussion

The simulations presented here show that inhibitory synaptic inputs delivered to the lateral dendrites of mitral cells can influence the timing of action potentials evoked at or near the soma. These results are significant in the context of contemporary experimental and theoretical studies indicating that synaptic interactions between mitral cell lateral dendrites and granule cells can regulate the synchronization of spikes among activated mitral cell populations (Rall and Shepherd, 1968; Li and Hopfield, 1989; Davison et al., 2003; Galan et al., 2005; Bathellier et al., 2006; Galan et al., 2006; Schoppa, 2006). After validating a simplified, single-compartment model dendrite against a biophysically appropriate, multicompartmental counterpart, the present results showed that mitral cell spike evocation can be delayed by synaptic shunt inhibition delivered to the lateral dendrite (with a weaker effect when delivered to more electrotonically distant locations), that the phase of the interspike interval at which these IPSCs are delivered has a substantial effect on the degree of delay that it imposes, and that these same effects also can lead to reductions in the variability of mitral cell spike timing.

Synaptic inhibition on the lateral dendrite most effectively reduced the variance of the ISI distribution – increasing the reliability of spike timing – when the inhibitory input was delivered within a narrow time window: e.g., by a strong single IPSC (Fig. (4)), by a recurrent inhibitory feedback loop (Fig. (5)), or via a burst of smaller IPSCs narrowly distributed in time (Fig. (6)). In contrast, temporally disorganized IPSC inputs, or inputs broadly distributed in time, actually increased the variance in mitral cell spike timing over that observed in the absence of any inhibitory inputs, hence impeding any processes that might attract the mitral-granule network toward a regime of synchronous spiking. This finding is consistent with experimental results demonstrating that mitral cell spike timing and synchronization are strongly dependent on inhibitory synaptic inputs from granule cells, and that granule cells are often highly synchronized with one another owing in part to synchronous barrages of inward current events evoked by olfactory nerve stimulation and mediated by mitral cells (Schoppa, 2006). The emerging picture is that those mitral cells that respond to a given sensory input with excitation are likely to be loosely and transiently synchronized by their intrinsic membrane and glomerular circuit properties (Cleland and Sethupathy, 2006; Rubin and Cleland, 2006), thereby exciting granule cells in a temporally coordinated manner. This temporal coordination of granule cell activity corresponds to a narrower distribution in time of IPSCs delivered onto mitral cell lateral dendrites, which in turn will favor a further narrowing of the distribution of mitral cell spike times as explored in the present report (Fig. (6)). These recurrent interactions, on the network scale, are well suited to efficiently initiate and maintain mitral-granule network oscillations. Indeed, recurrent inhibition in microcosm, between a single model mitral cell and one granule cell spine, was very effective at regularizing the timing of mitral cell spike trains (Fig. (5)).

It is increasingly accepted that synchronization among olfactory neurons, particularly those responsive to a common stimulus, is likely to be essential to an understanding of odor stimulus representation and processing (Li and Hopfield, 1989; Li, 1990; Linster and Gervais, 1996; Cleland and Linster, 2002; Laurent, 2002; Brody and Hopfield, 2003; Cleland and Linster, 2005; Bathellier et al., 2006). Indeed, the potential effectiveness of spike synchrony is self-evident owing simply to the limited synaptic integration windows of cortical neurons (e.g., 7 ms in visual pyramidal neurons; (Usrey et al., 2000)). Our results illustrate how recurrent mitral-granule dendritic interactions can serve to regularize spike timing in mitral cells and consequently contribute to synchronization within mitral cell ensembles. However, the observation that temporally disorganized inhibitory inputs to model mitral cells served to reduce the regularity of spike timing, rather than enhance it, further suggest that the efficiency

of this regularization process depends on a critical level of prior synchronization among inputs, albeit on a slower timescale than the ≤ 5 ms observed for the synchronized spiking derived from mitral-granule dynamics (Schoppa, 2006). This finding emphasizes the need to understand sensory representation and processing networks as integrated, interdependent systems.

Table 1. Mitral cell model parameters. When the parameter values of the two types of lateral dendrite differ, the value for the simplified lateral dendrite is presented to the left of the slash mark and the value for the multicompartmental dendrite to the right. Except for the multicompartmental version of the lateral dendrite, resistivity values for isopotential compartments in table 1.4 are negligible.

Table 1.1: General membrane parameters.

	C_m ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$)	R_m ($\Omega.\text{cm}^2$)	E_{leak} (mV)	Total area (μm^2)
All compartment	1 / 1	100000 / 100000	-65 / -65	100000 / 100000

Table 1.2: Channel distributions (S/m^2).

Compartment	Na	K_{fast}	Ca_L	K_{slow}	K_A	K_{Ca}
Soma	0.1532	0.1956	0.0040	0.0028	0.00587	0.0142
Glomerular tuft	0	0	0.0095	0.02	0	0
Primary dendrite	0.00134	0.00123	0.0022	0.00174	0	0
Lateral dendrite	0.0226	0.0330	0	0	0	0

Table 1.3: Parameters of the linking compartments.

Compartment	Diameter (μm)	Length (μm)	g_{xx} (S/cm^2) ⁽¹⁾	R_a ($\text{k}\Omega.\text{cm}$)
sd / (absent)	1 / -	1 / -	$1.94\text{e-}4$ ⁽²⁾ / -	0.405 ⁽³⁾ / -
sp	1	1	$5.47\text{e-}5$	1.435
pg	1	1	$5.86\text{e-}5$	1.340

- (1) Subscript xx refers to the linking compartment (sd : between soma and lateral dendrite; sp : between soma and primary dendrite; pg : between primary dendrite and glomerular tuft. No linking compartment is used between the multicompartmental lateral dendrite and the soma.
- (2) The value of g_{sd} was experimentally varied between 0.3 and 30 times this nominal value. See text, Fig 1.(C,D,E,F,G), and Fig. 2(B,D,F) for details.
- (3) The value of R_a varies from this nominal value because it is dependent on the value of g_{sd} , according to the function $R_a = (\pi * 1\text{e}4) / (4 * A_{\text{total}}) * (1/g_{xx})$, in $\Omega.\text{cm}$.

Table 1.4: Morphological and cable parameters

Compartment	Diameter (μm)	Length (μm)	R_a ($\Omega.\text{cm}$)	Area ratio
Soma	16.2	100	$2.07\text{e-}5$	$p=0.051$
Glomerular tuft	26.7	100	$5.61\text{e-}5$	$q=0.084$
Primary dendrite	104.4	100	$8.56\text{e-}4$	$r=0.328$
Lateral dendrite	170.9 / 17.03	100 / 1000	0.0023 / 595	$s=0.537$

References

- Anton PS, Granger R, Lynch G (1993) Simulated dendritic spines influence reciprocal synaptic strengths and lateral inhibition in the olfactory bulb. *Brain Res* 628:157-165.
- Aungst JL, Heyward PM, Puche AC, Karnup SV, Hayar A, Szabo G, Shipley MT (2003) Centre-surround inhibition among olfactory bulb glomeruli. *Nature* 426:623-629.
- Bathellier B, Lagier S, Faure P, Lledo PM (2006) Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 95:2678-2691.
- Bhalla US, Bower JM (1993) Exploring parameter space in detailed single neuron models: simulations of the mitral and granule cells of the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 69:1948-1965.
- Brody CD, Hopfield JJ (2003) Simple networks for spike-timing-based computation, with application to olfactory processing. *Neuron* 37:843-852.
- Cang J, Isaacson JS (2003) In vivo whole-cell recording of odor-evoked synaptic transmission in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 23:4108-4116.
- Cleland TA, Linster C (2002) How synchronization properties among second-order sensory neurons can mediate stimulus salience. *Behav Neurosci* 116:212-221.
- Cleland TA, Linster C (2005) Computation in the olfactory system. *Chem Senses* 30:801-813.
- Cleland TA, Sethupathy P (2006) Non-topographical contrast enhancement in the olfactory bulb. *BMC Neurosci* 7:7.
- Davison AP, Feng J, Brown D (2000) A reduced compartmental model of the mitral cell for use in network models of the olfactory bulb. *Brain Res Bull* 51:393-399.
- Davison AP, Feng J, Brown D (2003) Dendrodendritic inhibition and simulated odor responses in a detailed olfactory bulb network model. *J Neurophysiol* 90:1921-1935.
- Debarbieux F, Audinat E, Charpak S (2003) Action potential propagation in dendrites of rat mitral cells in vivo. *J Neurosci* 23:5553-5560.
- Desmaisons D, Vincent JD, Lledo PM (1999) Control of action potential timing by intrinsic subthreshold oscillations in olfactory bulb output neurons. *J Neurosci* 19:10727-10737.
- Eeckman FH, Freeman WJ (1990) Correlations between unit firing and EEG in the rat olfactory system. *Brain Res* 528:238-244.
- Egger V, Svoboda K, Mainen ZF (2003) Mechanisms of lateral inhibition in the olfactory bulb: efficiency and modulation of spike-evoked calcium influx into granule cells. *J Neurosci* 23:7551-7558.
- Egger V, Svoboda K, Mainen ZF (2005) Dendrodendritic synaptic signals in olfactory bulb granule cells: local spine boost and global low-threshold spike. *J Neurosci* 25:3521-3530.
- Galan RF, Ermentrout GB, Urban NN (2005) Efficient estimation of phase-resetting curves in real neurons and its significance for neural-network modeling. *Phys Rev Lett* 94:158101.
- Galan RF, Fourcaud-Trocme N, Ermentrout GB, Urban NN (2006) Correlation-induced synchronization of oscillations in olfactory bulb neurons. *J Neurosci* 26:3646-3655.
- Jahr CE, Nicoll RA (1982) An intracellular analysis of dendrodendritic inhibition in the turtle in vitro olfactory bulb. *J Physiol* 326:213-234.
- Lagier S, Carleton A, Lledo PM (2004) Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates gamma oscillations in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 24:4382-4392.
- Laurent G (2002) Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals. *Nat Rev Neurosci* 3:884-895.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Li Z (1990) A model of olfactory adaptation and sensitivity enhancement in the olfactory bulb. *Biol Cybern* 62:349-361.
- Li Z, Hopfield JJ (1989) Modeling the olfactory bulb and its neural oscillatory processings. *Biol Cybern* 61:379-392.
- Linster C, Gervais R (1996) Investigation of the role of interneurons and their modulation by centrifugal fibers in a neural model of the olfactory bulb. *J Comput Neurosci* 3:225-246.
- Linster C, Hasselmo M (1997) Modulation of inhibition in a model of olfactory bulb reduces overlap in the neural representation of olfactory stimuli. *Behav Brain Res* 84:117-127.
- Lowe G (2003) Flash photolysis reveals a diversity of ionotropic glutamate receptors on the mitral cell somatodendritic membrane. *J Neurophysiol* 90:1737-1746.
- Margrie TW, Schaefer AT (2003) Theta oscillation coupled spike latencies yield computational vigour in a mammalian sensory system. *J Physiol* 546:363-374.
- Nusser Z, Kay LM, Laurent G, Homanics GE, Mody I (2001) Disruption of GABA(A) receptors on GABAergic interneurons leads to increased oscillatory power in the olfactory bulb network. *J Neurophysiol* 86:2823-2833.
- Rall W, Shepherd GM (1968) Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *J Neurophysiol* 31:884-915.
- Rubin DB, Cleland TA (2006) Dynamical mechanisms of odor processing in olfactory bulb mitral cells. *J Neurophysiol* 96:555-568.
- Schoppa NE (2006) Synchronization of olfactory bulb mitral cells by precisely timed inhibitory inputs. *Neuron* 49:271-283.
- Schoppa NE, Kinzie JM, Sahara Y, Segerson TP, Westbrook GL (1998) Dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb is driven by NMDA receptors. *J Neurosci* 18:6790-6802.
- Usrey WM, Alonso JM, Reid RC (2000) Synaptic interactions between thalamic inputs to simple cells in cat visual cortex. *J Neurosci* 20:5461-5467.

Résultats Partie 2 :

A l'échelle du réseau :

Interprétations Computationnelles des Dynamiques Oscillatoires du Bulbe Olfactif.

Auteurs : Ce travail a été réalisé en coopération avec Etienne Hugues, Dominique Matinez et Nathalie Buonviso

Résumé

Le bulbe est le siège d'oscillations rapides (bande β / γ) issues des interactions mitrales-granules. Aucun modèle n'a cependant permis de vérifier les modalités des interactions qui permettent l'émergence de ces oscillations. S'il a déjà été montré que des oscillations rapides pouvaient émerger dans le cas général d'un réseau de neurones excitateurs et inhibiteurs, on ne connaît pas, dans le cas particulier de la configuration de réseau du bulbe, le rôle joué par les propriétés neuronales, synaptiques, de connectivité et les entrées du réseau sur les caractéristiques de l'oscillation, sa fréquence et le degré de synchronisation. Le modèle nous a permis de montrer que les oscillations avaient lieu dans la bande γ de manière robuste, c'est-à-dire dans une large région de l'espace des paramètres, qu'elles étaient transitoires au cours du cycle respiratoire et pouvaient parfois être modulées par les conditions de stimulation. Ces résultats s'accordent assez bien avec les observations faites expérimentalement. Le modèle prédit que les oscillations ont lieu dans les bandes β ou γ selon les paramètres de connexion. En plus des mécanismes à l'échelle du réseau, un nouveau rôle de l'inhibition est proposé. L'inhibition récurrente lente locale (et non latérale) tendrait à uniformiser les fréquences disparates des mitrales, dues aux entrées glomérulaires hétérogènes et favoriser l'émergence d'une cohérence entre cellules et donc d'une oscillation globale du réseau, ce que l'inhibition rapide synchrone n'est pas capable de réaliser.

Introduction

Les résultats obtenus *in vivo* en conditions anesthésiées indiquent que l'oscillation rapide du LFP a une fréquence qui peut aller de 20 à 80 Hz et qui apparaît préférentiellement autour de la transition inspiration/expiration (Buonviso et al., 2003), c'est-à-dire au maximum de l'excitation des cellules mitrales (Cang and Isaacson, 2003) au cours du cycle respiratoire. A ce moment, la distribution des fréquences des cellules mitrales est très large, comprenant généralement la fréquence de l'oscillation γ notamment pendant la stimulation odorante (Debarbieux et al., 2003) et avec un comportement de type burst en phase avec le cycle respiratoire (Buonviso et al., 2003; Cang and Isaacson, 2003)). Les taux de décharge dépendent de la concentration (Cang and Isaacson, 2003). Au niveau des fréquences d'oscillations, à des concentrations faibles, les fréquences se situent plutôt dans la bande β tandis que, à des concentrations fortes, elles tendent à se stabiliser dans des hautes fréquences γ (Neville and Haberly, 2003). Enfin la distribution des phases de décharge des cellules mitrales par rapport à l'oscillation est oscillante (chez le lapin anesthésié (Kashiwadani et al., 1999), chez la souris en état vigile (Rinberg, 2005) et le rat anesthésié (Eeckman and Freeman, 1990; Cenier et al., 2006)).

Sur les plans sensoriels et cognitifs, deux faits remarquables placent ces oscillations au cœur des mécanismes et de leurs conséquences sur le codage d'une information olfactive. En premier lieu, à l'échelle globale du réseau, la présence des oscillations est fortement corrélée à la fois à la stimulation odorante (Buonviso et al., 2003; Ravel et al., 2003)(Cenier et al, submitted 2007), à l'apprentissage olfactif et aux états attentionnels de l'animal vis-à-vis de l'odeur (Kay, 2003; Martin et al., 2004). D'autre part, les cellules granulaires dont dépendent les oscillations sont fortement impliquées dans les fonctions d'apprentissage (neurogénèse active jusqu'à l'âge adulte) et donc dans le codage de l'information odorante dans le bulbe olfactif (Lagier et al., 2004; Lledo et al., 2006).

Les questions de modélisation que nous nous posons ici sont directement reliées aux observations expérimentales. Elles cherchent à comprendre les fondements dynamiques de ces oscillations et à en déduire leurs conséquences fonctionnelles. L'oscillation dans la bande γ , intrinsèque au bulbe olfactif (Neville and Haberly, 2003), reste la plus étudiée dans la littérature (Bressler, 1984; Eeckman and Freeman, 1990; Desmaisons et al., 1999; Buonviso et al., 2003; Kay, 2003; Ravel et al., 2003; Lagier et al., 2004). Ceci facilite une approche computationnelle mieux documentée par rapport à celles dans les bandes θ ou β moins bien caractérisées dans le bulbe olfactif. De nombreuses observations expérimentales montrent que l'oscillation γ mettrait seulement en jeu la boucle neuronale mitrale-granule (Lagier et al., 2004) contrairement aux autres rythmicités dans la bande θ (sous influence des fibres périphériques et centrifuges) et dans la bande β (sous influence des fibres centrifuges) (Neville and Haberly, 2003; Martin et al., 2006). La prise en compte de ces seules interactions entre neurones excitateurs et inhibiteurs a effectivement montré l'apparition d'une oscillation (Davison et al., 2003) plutôt dans les fréquences de la bande β . Mais, ni une stimulation odorante réaliste, ni les caractéristiques observées de ces oscillations (Buonviso et al., 2003; Kay, 2003; Neville and Haberly, 2003) n'ont été prises en compte. C'est ce à quoi nous allons nous intéresser dans cette partie.

Nous avons défini un modèle simplifié du réseau bulbaire en considérant un modèle unidimensionnel et des modèles cellulaires adaptés des modèles de cellules mitrales et granulaires élaborés par Davison (Davison et al., 2003). Pour avoir des conclusions générales,

nous avons effectué une étude paramétrique concernant les synapses, les connexions du réseau, ainsi que la stimulation.

Dans la majeure partie de l'étude, les propriétés de type II des cellules mitrales n'ont pas été prises en compte, le modèle de mitrale considéré étant de type I; en effet, lors de la construction du modèle (en 2004), ces propriétés n'étaient pas clairement identifiées et les données contradictoires. Ces propriétés ont été prises en compte depuis dans les modèles de (Bathellier et al., 2006) et (Galan et al., 2006). L'influence de ces propriétés sur les mécanismes d'oscillation dans un réseau excitateur-inhibiteur n'étant pas connue, nous étudions ce cas.

Méthodes

Les Neurones

Les modèles de cellules mitrales et granulaires ont été choisis pour des raisons de simplicité et de bonne capacité à reproduire certains résultats obtenus avec les modèles détaillés décrits par (Bhalla and Bower, 1993) et (Davison et al., 2000, 2003).

Le souhait de réaliser un modèle simple en limitant le nombre de paramètres conduit à considérer les cellules mitrales comme des entités électrotoniques suffisamment compactes pour être modélisées comme des neurones intégrant l'information en un seul point. De même, chaque cellule granulaire est considérée comme un seul point en ce qui concerne l'intégration des signaux synaptiques.

Pour la cellule mitrale, une étude préalable nous a montré que le modèle à conductance de Davison était de type I. Nous considérons alors un modèle de neurone «intègre et décharge exponentiel» (EIF) (Fourcaud-Trocme et al., 2003) qui, après ajustement des paramètres, permet de reproduire quantitativement la réponse à un courant de stimulation par rapport au neurone original à conductance (**Fig 1.A et B**). Ce modèle est défini par l'équation 1. Les courants responsables des oscillations sous le seuil d'émission des potentiels d'action ne sont pas pris en compte. En effet, on suppose que lorsque les cellules sont soumises à des courants synaptiques forts, les courants d'émission des potentiels d'action sont très majoritaires (Borgers and Kopell, 2003) par rapport aux courants responsables des oscillations sous le seuil (Desmaisons et al., 1999).

Le peu de connaissances sur les cellules granulaires a conduit à considérer un modèle *a priori* pour ces cellules. Les cellules granulaires émettent rarement voire pas du tout de spikes (Cang and Isaacson, 2003), cependant elles émettent des « spikelets » qui sont des spikes de petites amplitudes, vraisemblablement générés dans les épines granulaires et se propageant partiellement dans la cellule (Wellis and Scott, 1990). Nous avons assimilé les spikelets à une activité de type spike, avec les mêmes propriétés dynamiques puisque ce sont des dépolarisations de type « tout ou rien » et très brèves dépendant des mêmes canaux sodium que les vrais spikes. Leur spécificité serait entièrement due à la compartimentalisation marquée des cellules granulaires. On utilise alors un modèle dit « intègre et décharge quadratique » ou QIF décrit par l'équation 2, dont les paramètres sont ajustés pour obtenir une réponse synaptique rapide.

Le choix de ce type de neurone plutôt qu'un autre (QIF ou EIF) ne s'est pas avéré crucial pour décrire qualitativement la dynamique à l'échelle du réseau. Le réseau a d'abord

été construit avec des neurones de type QIF uniquement, de façon à se comparer au réseau considéré dans (Borgers and Kopell, 2003). Nous avons ensuite considéré le modèle EIF pour la mitrale, plus réaliste qu'un QIF, et émettant généralement plus rapidement, ce qui a permis d'obtenir des fréquences de réseau plus rapides. En effet, dans le mécanisme d'oscillation considéré, les neurones excitateurs sont empêchés d'émettre pendant un temps après avoir reçu l'inhibition, ce temps étant généralement une partie importante de la période de l'oscillation.

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L \cdot (V - V_L) + g_L \cdot \Delta_T \cdot \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right) + I_{input} + I_{synaptique} \quad \text{éq.1}$$

si $V > 0$, $V = -68mV$ valeur de reset

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = g_L \cdot \frac{(V - V_T)^2}{2 \cdot \Delta_T} - I_T + I_{input} + I_{synaptique} \quad \text{éq.2}$$

si $V > 0$, $V = -70mV$

V (en mV) désigne le potentiel membranaire.

Lorsque $V=0$, le neurone émet un PA et le potentiel est réinitialisé aux valeurs de reset indiquées.

Pour la cellule mitrale, dans l'équation 1:

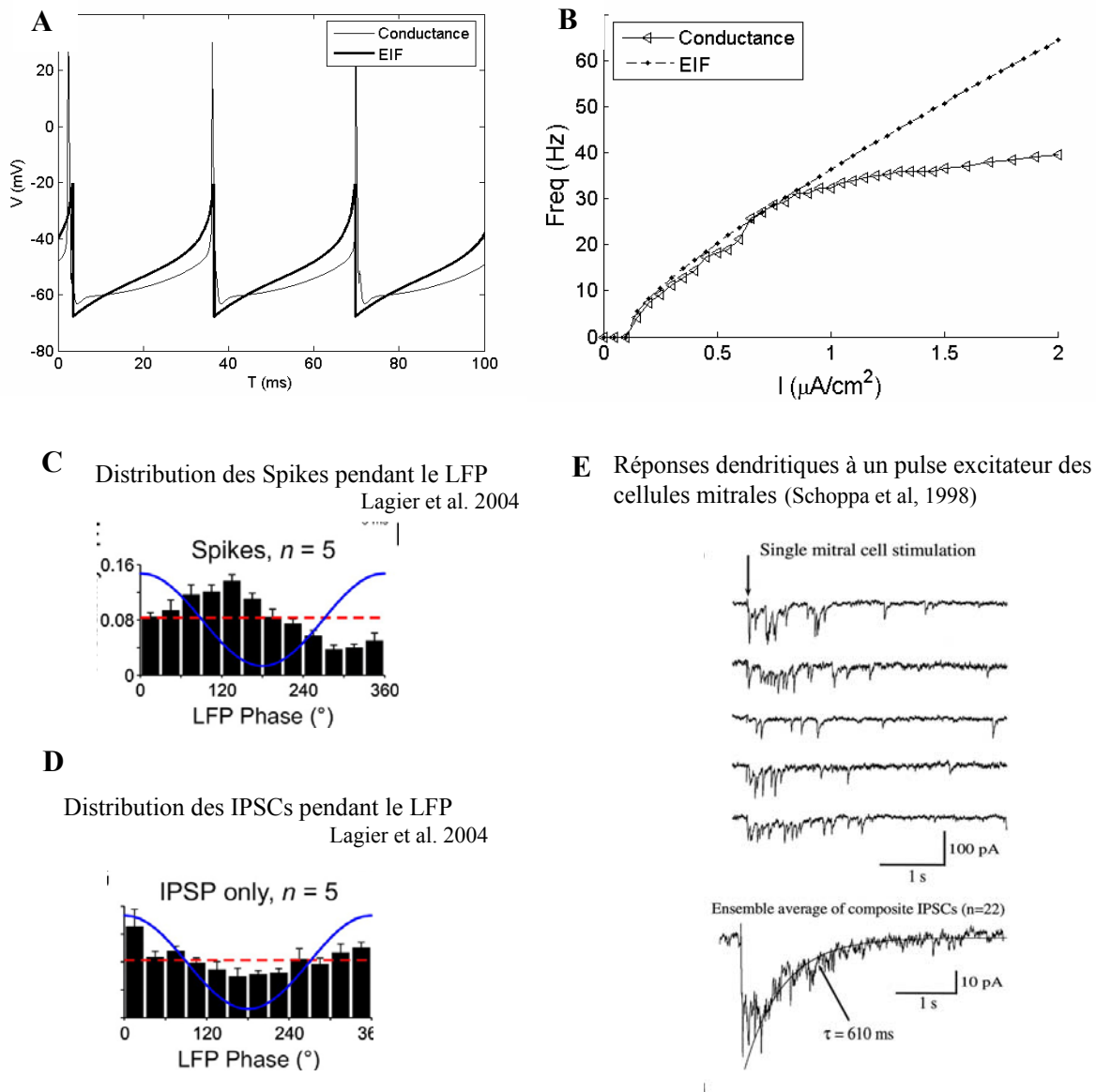
- $C = 1\mu F/cm^2$ la capacitance membranaire,
- $g_L = 0.1\mu S/cm^2$ la conductance de fuite membranaire,
- $V_L = -60mV$ le potentiel de fuite,
- $\Delta_T = 20mV$ le facteur de pente du spike,
- $C/g_L = \tau_m = 10ms$ la constante de temps membranaire
- $V_T = -60mV$ le seuil du spike.

Pour la cellule granulaire, dans l'équation 2,

- $C = 1\mu F/cm^2$,
- $g_L = 0.12\mu S/cm^2$,
- $\tau_m = 8.33ms$,
- $V_T = -60mV$,
- $\Delta_T = 0.73 mV$,
- $I_T = 0.0833 \mu A/cm^2$ le courant de seuil.

I_{input} est le courant de stimulation du neurone, il représente le courant sensoriel afférent provenant des neurorécepteurs pour les mitrales et potentiellement le courant centrifuge venant de fibres corticales pour les granules (il n'est pas utilisé dans l'étude présente). $I_{synaptique}$ représente l'ensemble des courants synaptiques décrits ci-dessous pour chaque type cellulaire.

Figure 1 : Caractérisation de la cellule mitrale et des entrées synaptiques.



A) Comparaison des tracés de potentiel du modèle à conductance de cellule mitrale de Davison et du modèle EIF choisi. Pour le modèle à conductance, le tracé de V_m est représenté au niveau du soma. **B)** Réponse en fréquence des deux types de modèles de cellules mitrales à un courant constant. Le modèle EIF est adapté pour reproduire la réponse du neurone à conductance dans les fréquences basses. Résistance d'entrée pour le modèle à conductance : $84\text{M}\Omega$. Résistance d'entrée pour le modèle EIF : $23\text{M}\Omega$. Les constantes de temps membranaire pour le modèle à conductance : 80ms , pour le modèle EIF 24ms . Les différences entre le modèle à conductance et le modèle EIF sont dues difficultés de reproduire les caractéristiques d'un modèle à conductance et à plusieurs compartiments avec un modèle de type Integrate and Fire. **C)** Distribution des spikes des mitrales au cours d'un cycle d'oscillation γ du LFP in vitro (Lagier et al 2004) **D)** Distribution des PPSIs reçus par la mitrale au cours d'un cycle de l'oscillation du LFP. **E)** Décours temporel de la réponse dendrodendritique à un pulse excitateur. En bas, la moyenne du courant sur 22 réponses. (Schoppa et al, 1998)

Un modèle de cellule mitrale de type II a été testé pour vérifier les influences de telles propriétés sur la dynamique du réseau. Le modèle choisi, issu de (Izhikevich, 2004), et utilisé dans (Galan et al., 2006) s'écrit avec deux variables selon les équations (3,4);

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= 0.04v^2 + 5v + 140 \\ \frac{du}{dt} &= a(bv - u) \end{aligned} \quad (3,4)$$

seuil : si $v > 30$, alors $v = c$ et $u = u + d$

$a=0.04$, $b=0.2$, $c=-65$, $d=2$.

Les Synapses

Les synapses entre mitrales et granules sont considérées réciproques (Rall and Shepherd, 1968; Isaacson and Strowbridge, 1998; Schoppa and Urban, 2003).

Les synapses des cellules mitrales situées le long de leurs dendrites latérales des cellules mitrales libèrent du glutamate qui active les récepteurs AMPA/kainate et NMDA des épines granulaires (Schoppa et al., 1998). L'excitation est composée d'une partie lente dépendante des récepteurs NMDA et d'une partie rapide dépendante des récepteurs AMPA.

Le spike induit côté granulaire libère le neurotransmetteur GABA qui active les synapses rapides GABAa sur les dendrites latérales des cellules mitrales (Isaacson, 2001). La libération de GABA par les gemmules des granules entraîne une inhibition composée d'une partie phasique rapide (Lagier et al., 2004)(Fig.1D) et une partie plus lente (dont les origines ont des interprétations diverses mais ont en commun une constante de temps proche, de l'ordre de 500ms (Schoppa et al., 1998; Egger et al., 2003, 2005). Le phénomène observé *in vitro* par Schoppa, et illustré Fig.1E, conduit à une activité synaptique bruitée que nous prenons en compte. Cette libération peut se faire au niveau local (que nous prenons en compte dans le modèle) de la synapse ou au niveau plus global c'est-à-dire impliquant alors toutes ou une partie des synapses de l'arbre dendritique granulaire (Zelles et al., 2006). Aussi nous considérons le fait que les synapses GABA contrôlent les oscillations du LFP et le taux de décharge des cellules mitrales. Enfin de façon à avoir une référence de phase par rapport au LFP, on note que les IPSPs mesurés se produisent plutôt au sommet de l'oscillation (d'après (Lagier et al., 2004)).

Pour les cellules mitrales et cellules granulaires, le courant synaptique s'écrit avec deux composantes, l'une lente et l'autre rapide (éq. 5):

$$I_{synaptique} = I_{rapide} + I_{lent} \quad (5)$$

Les courants synaptiques individuels s'expriment à chaque potentiel d'action présynaptique selon l'équation 6.

$$\begin{aligned} I_{PAi} &= -g \cdot (V_{post} - V_{rév}) \\ g &= g_{max} \cdot \exp\left(-\frac{t - t_{PAi} - del}{\tau_{syn}}\right) \cdot (1 + \sigma \cdot \eta(t)) \quad si \quad t > t_{PAi} \\ g &= 0 \quad si \quad t < t_{PAi} \end{aligned} \quad (6)$$

g est la conductance de cette synapse, V_{post} le potentiel membranaire du neurone postsynaptique, $V_{rév}$ le potentiel réverse de la synapse, g_{max} l'amplitude de la conductance synaptique, t_{PAi} , le temps du potentiel d'action qui déclenche le $i^{ème}$ spike, del le délai de transmission synaptique entre le temps du spike et la réponse synaptique. τ_{syn} est la constante de temps de la conductance synaptique, enfin $\eta(t)$ est un bruit blanc multiplicatif, σ est l'amplitude de ce bruit.

$$I_{synapse} = \sum_i I_{PAi} \quad (7)$$

Chaque type de courant synaptique a ses propriétés spécifiques :

- L'inhibition récurrente gabaergique sur les mitrales : $\tau_{syn}=500$ ms, $V_{rév}=-70$ mV, avec un bruit multiplicatif gaussien d'amplitude $\sigma = 0.1$. Cette inhibition se déclenche à chaque fois que cette mitrale émet un spike (Egger et al., 2003, 2005). La conductance varie entre 0 et 8nS.
- l'inhibition rapide gabaergique sur les mitrales : $\tau_{syn} = 6$ ms, $V_{rév} = -70$ mV. La valeur individuelle des conductances, par défaut, est de 0.12nS (équivalent à un poids de 0.12 μ S/cm²), respectant les ordres de grandeurs de synapses gabaergiques estimées à partir des résultats expérimentaux (Schoppa et al., 1998).
- l'excitation AMPA rapide sur les granules : $\tau_{syn}=3$ ms, $V_{rév}=0$ mV. La valeur par défaut de la conductance est de 0.4nS.
- l'excitation synaptique lente NMDA sur les granules $\tau_{syn}=300$ ms, $V_{rév}=0$ mV, $\sigma = 0$.

Les délais (del) de toutes les synapses sont nuls. Le bruit n'est imposé que sur les synapses lentes inhibitrices pour lesquelles les courants GABAA rapides constituent une source de bruit.

L'architecture du réseau

Le but est de créer un réseau ayant une architecture proche de celle du bulbe olfactif de mammifère tel que le rat. Les incertitudes sur les connexions réelles permettent de tester plusieurs configurations de réseau tout en conservant une plausibilité par rapport à l'existence d'une certaine configuration dans le bulbe réel. Un réseau de (nGC=)1000 cellules granulaires et (nMC=)100 cellules mitrales a été construit.

Pour des raisons de simplicité, alors que le bulbe a une topologie ovoïde, nous nous limitons à un réseau uni-dimensionnel, une couronne circulaire (**Fig. 2B**).

La probabilité de connexion d'une mitrale vers une granule est définie par l'équation 8 et d'une granule vers une mitrale par l'équation 9. Pour chaque couple possible mitrale-granule, une connexion Mitrale→Granule, respectivement Granule→Mitrale est réalisée si lorsque l'on tire une valeur (unique et spécifique pour ce couple) aléatoirement dans une distribution uniforme entre 0 et 1, cette valeur est inférieure à la probabilité $P_{M \rightarrow G}$, respectivement $P_{G \rightarrow M}$ définies ci-dessous :

$$P_{M \rightarrow G} = P_{EI} \cdot \exp\left(-\frac{dist}{distc}\right) \quad (8)$$

$$P_{G \rightarrow M} = P_{IE} \cdot \exp\left(-\frac{dist}{distc}\right) \quad (9)$$

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- *dist* étant la distance entre la mitrale et la granule dont on cherche la probabilité de connexion,
- *distc* le paramètre d'extension spatiale des connexions,
- P_{EI} est la probabilité de connexion d'une cellule excitatrice (mitrale) à une cellule inhibitrice (granule) située à distance nulle,
- P_{IE} celle d'une granule à une cellule mitrale située à distance nulle,

Les distances *dist* sont mesurées selon les deux positions : d'une part de la cellule granulaire et d'autre part de la cellule mitrale. Pour les cellules granulaires, ces positions correspondent à leur indice allant de 1 à $n_{GC}=1000$ puisqu'on a pris 1000 cellules granulaires. Pour les cellules mitrales la position va de 1 à 991 par incrément de 10 de façon répartir uniformément les 100 cellules mitrales par rapport aux positions des cellules granulaires. La distance se déduit de la simple différence entre les positions ($\text{diff} = |\text{position de la mitrale} - \text{position de la granule}|$).

Si $\text{diff} < \frac{n_{GC}}{2}$ (=500) alors $\text{dist} = \text{diff}$,

Si $\text{diff} > \frac{n_{GC}}{2}$ (=500) alors $\text{dist} = 1000 - \text{diff}$ pour tenir compte de la structure circulaire.

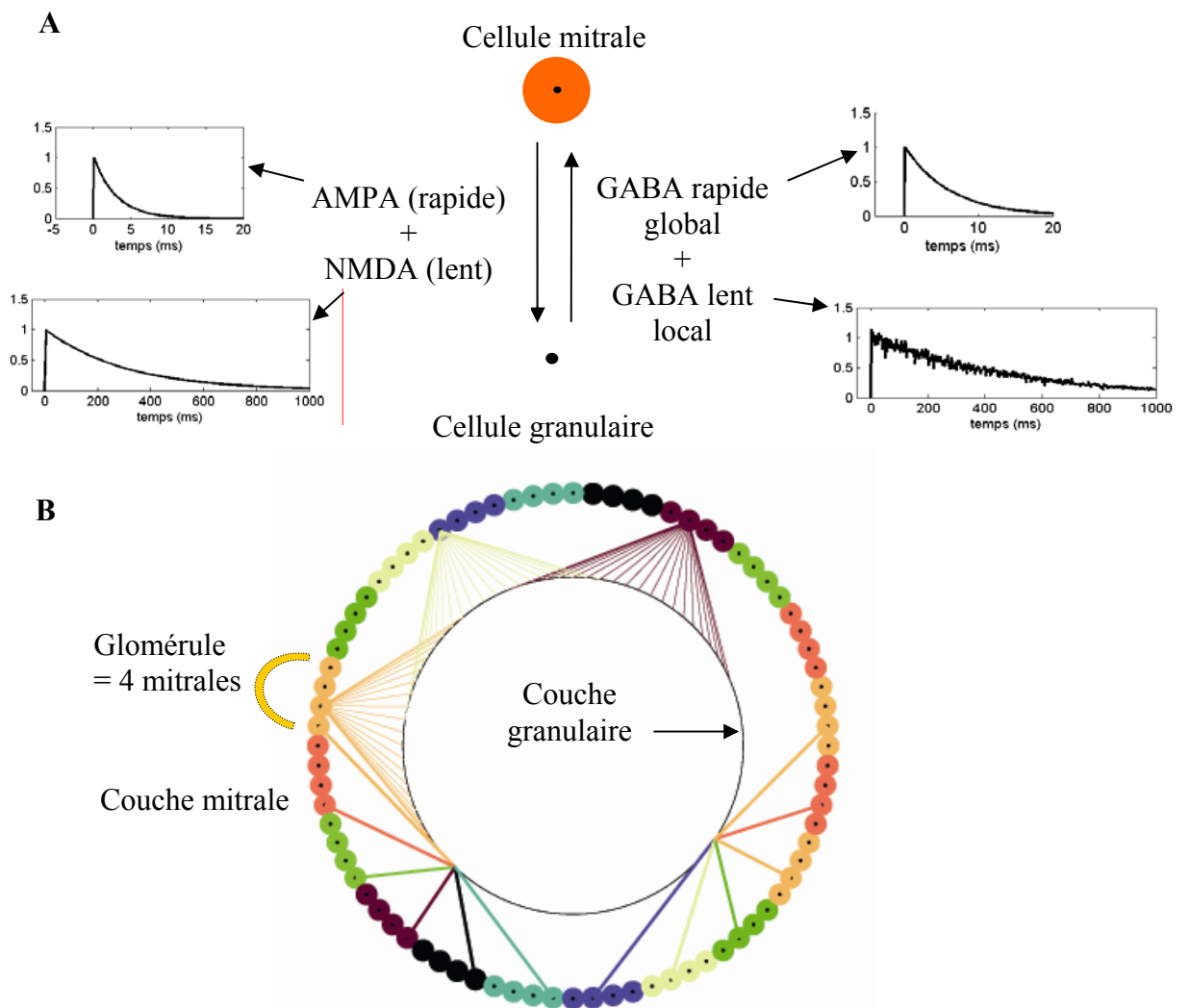
Par défaut *distc* est choisi infini ce qui correspond à une distribution de connexions homogène spatialement. Seuls les résultats présentés en **annexe 1** utilisent une valeur pour *distc* non infinie. Par défaut aussi, on choisit $P_{EI}=P_{IE}=0.1$ dans les simulations. Seules les **figures 10B** à **10E** montrent une variation de ces probabilités. Les cas où les connexions ne sont pas toutes réciproques conduisent à considérer $P_{EI} \neq P_{IE}$, ce type de configuration est utilisé seulement à la **figure 10E** et le poster en annexe 2.

On a choisi de répartir les 100 mitrales en 25 glomérules (4 mitrales par glomérule) d'une part (**Fig.2B**). Pour se comparer aux données biologiques, l'ordre de grandeur du ratio M-TCS/GCs du réseau biologique ($10^4/10^6=0.01$) est augmenté d'un facteur 10 du fait de la réduction imposée par les limites de calculs informatiques. On compense l'augmentation de ce ratio en diminuant le nombre de synapses par cellule d'un facteur 100 pour les MCs et d'un facteur 10 pour les granules, il devient en moyenne de 100 pour une cellule mitrale et de 10 pour une cellule granulaire.

Les entrées du réseau

Les entrées du réseau sont choisies de façon à produire une activité glomérulaire réaliste : homogène pour les mitrale d'un même glomérule et hétérogène entre les glomérules et plaçant les cellules mitrales dans diverses gammes de taux de décharge allant de quelque Hz à plus de 100 Hz. Les cellules mitrales d'un même glomérule sont alimentées par le même courant. Ceci reflète les observations expérimentales qui montrent une forte dispersion de glutamate dans l'espace glomérulaire (Christie and Westbrook, 2006) et qui conduisent à penser que le glomérule forme une unité fonctionnelle relativement homogène en termes d'activités.

Figure2: Architecture synaptique du réseau.



A) Connexions Mitrale-Granule avec les quatre types de synapses dont le déroulement temporel des conductances est illustré. **B)** Schémas du modèle de bulbe et de ses connexions. Le cercle externe constitue la couche des cellules mitrales. Les glomérules sont représentés par les groupes de 4 cellules mitrales de même couleur. Le cercle concentrique interne représente la couche des cellules granulaires. Les connexions venant d'une cellule mitrale qui sont représentées d'un même couleur, illustrent que chaque mitrale se connecte à un ensemble de cellules granulaires fortement dispersées spatialement. Réciproquement l'illustration des connexions d'une même granule se connectent à des glomérules différents.

Pour simuler différents niveaux de concentration d'une même odeur, un niveau d'activation c_G est spécifié (aléatoirement) entre 0 (très peu activé) et 1 (très activé) pour chaque glomérule d'indice G . Ce niveau d'activation est rééchelonné selon la concentration c_{stim} du stimulus d'après l'équation 10 qui donne le courant I_G d'alimentation de chaque neurone en $\mu A/cm^2$ pour chaque glomérule d'indice G .

$$I_G = I_{Erepos} + \frac{(I_E - I_{Erepos})}{1 + \exp(4 \cdot (0.5 - c_G - c_{stim}))} \quad (10)$$

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

où I_{Erepos} est le courant de base en dehors de toute présentation de stimulus, I_E est le courant excitateur maximal.

Pour simuler une entrée de type stimulation odorante au cours d'un cycle respiratoire, chaque mitrale reçoit un courant qui mime (voir l'équation 11) le décours temporel d'un EPSC enregistré pendant un cycle respiratoire (Cang and Isaacson, 2003).

$$I_{Grespi}(t) = (I_{Erepos} + (I_G - I_{Erepos}) \cdot (\frac{t-t_{init}}{\tau})^2 \cdot \exp(-0.5 \cdot (\frac{t-t_{init}}{\tau})^2 - 1)) \cdot (1 + \sigma_N \cdot \eta(t)) \quad (11)$$

Les notations de l'équation 11 sont les mêmes que pour l'équation 10, avec en plus la constante de temps de l'EPSC $\tau = 120\text{ms}$, le temps de départ de l'EPSC $t_{init} (= 10\text{ms})$, σ_N est l'amplitude du bruit, $\eta(t)$ est un bruit blanc.

Mesure de l'activité du réseau

LFP

Expérimentalement, pendant l'oscillation γ , le courant synaptique inhibiteur est maximal à peu près au moment du maximum d'amplitude du PCL; ainsi on choisit la phase 0 du PCL correspondant au maximum des courants synaptiques inhibiteurs reçus par les cellules mitrales. La fréquence du réseau est extraite avec la méthode issue de (Roux et al., 2007) utilisable avec Open Electrophy (logiciel de traitement des signaux élaboré dans le laboratoire Neurosciences Sensorielles, Comportement, Cognition UMR5020). Le signal PCL est convolué par une ondelette de Morlet complexe (Kronland-Martinet et al., 1987). Les transformées en ondelette sont calculées de 0 à 100Hz avec une résolution de 1Hz en fréquence et 5ms dans le domaine temporel.

Synchronisation

On utilise une mesure de la cohérence des décharges des mitrales (Gerstein and Kiang, 1960; Welsh et al., 1995; Wang and Buzsaki, 1996). On calcule d'abord la cohérence d'une paire de neurones, qui est fondée sur la valeur de cross-corrélation au temps zéro des trains de potentiels d'action des deux neurones. Ces trains sont définis comme des vecteurs (X et Y) binaires (0 ou 1) dont chaque coordonnée correspond à chaque intervalle de temps $\Delta t = \tau$ (on a pris $\tau = 5\text{ms}$ dans la suite) pour un train qui dure T ms (la longueur de X et Y est alors de $K = T/\tau$). Les coordonnées des vecteurs X et Y sont 0 si aucun spike ne tombe dans l'intervalle de temps et 1 si au moins un spike tombe dans la case. La valeur de cohérence κ des deux trains s'exprime par l'équation 12.

$$\kappa(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^K X(l) \cdot Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^K X(l) \cdot \sum_{l=1}^K Y(l)}} \quad (12)$$

κ vaut 1 si les neurones sont synchronisés, ou proche de 0 si les neurones n'ont pas de corrélation temporelle. La cohérence d'une activité du réseau est mesurée en faisant la moyenne des valeurs de cohérence de paires pour toutes les cellules mitrales qui émettent au moins un spike.

Simulations

Les simulations ont utilisé le programme SIRENE (pour SIMulation de REseau de NEurones, développé au LORIA, en langage C). Le traitement des résultats a été effectué avec matlab.

Résultats

1. Les conditions d'émergence des oscillations γ

Résultats sur les oscillations dans les réseaux excitateurs-inhibiteurs

Les oscillations dans les réseaux de neurones excitateurs et inhibiteurs ont été étudiées théoriquement depuis quelques années afin de comprendre les raisons de l'émergence de celles-ci et ce qui contrôle notamment leur fréquence et la décharge des neurones. Ces études, rappelées brièvement ci-dessous, ont été d'un apport considérable. Cependant, pour étudier d'abord les cas simples, obtenir des résultats les plus généraux possibles et parfois sous forme analytique, ces études ont très souvent considéré des modèles assez simplifiés, que ce soit au niveau des modèles de neurones, des synapses, de la connectivité et de la stimulation. Ces études ne sont alors pas transposables directement et quantitativement au cas plus complexe qui nous intéresse ici, et la prise en compte de certaines caractéristiques du bulbe olfactif peut alors apporter de nouveaux résultats, justifiant l'étude entreprise dans cette partie.

Un des résultats généraux est qu'un état oscillatoire du réseau apparaît lorsque l'état asynchrone du réseau devient instable (Brunel, 2000). Juste au-delà de la transition entre ces deux états, la fréquence de l'oscillation est caractérisée mais son amplitude, définie comme l'amplitude des oscillations de l'activité populationnelle dans le réseau, est faible. La considération de synapses (Brunel and Wang, 2003) puis de neurones plus réalistes (Brunel, 2000) a permis de comprendre leurs rôles respectifs. Cependant, ces résultats sont limités aux oscillations d'amplitude faible.

Loin de cette transition, on peut trouver des oscillations d'amplitude forte, où les neurones déchargent de manière beaucoup plus synchrone. Un des cas étudiés dans la littérature est nommé PING, pour Pyramidal Interneuronal Network Gamma (Whittington et al., 2000). Dans ce type d'oscillation, où les synapses sont relativement rapides, l'excitation des inhibiteurs par les excitateurs est suffisamment forte pour que les inhibiteurs émettent relativement bien synchronisés, et l'inhibition des excitateurs par les inhibiteurs doit être aussi assez forte pour que les excitateurs émettent de manière aussi assez synchronisée, après avoir été maintenus sous silence pendant un temps de latence par l'inhibition (Borgers and Kopell, 2003). Les conditions d'existence de ce type d'oscillation ont été étudiées plus en détail dans (Borgers and Kopell, 2005).

Notons que les entrées de réseau considérées dans ces études sont peu ou pas hétérogènes et, hors bruit, sont stationnaires.

Dans l'étude numérique du modèle de bulbe olfactif considéré ici, nous aurons notamment à faire à des oscillations se rapportant à ces deux types suivant les valeurs choisies pour les valeurs des différents paramètres. Toutefois, la prise en compte de synapses supplémentaires lentes, d'une connectivité spatiale et d'un stimulus spatialement très hétérogène et temporellement très variable nous place dans une situation très spécifique où des phénomènes nouveaux peuvent émerger.

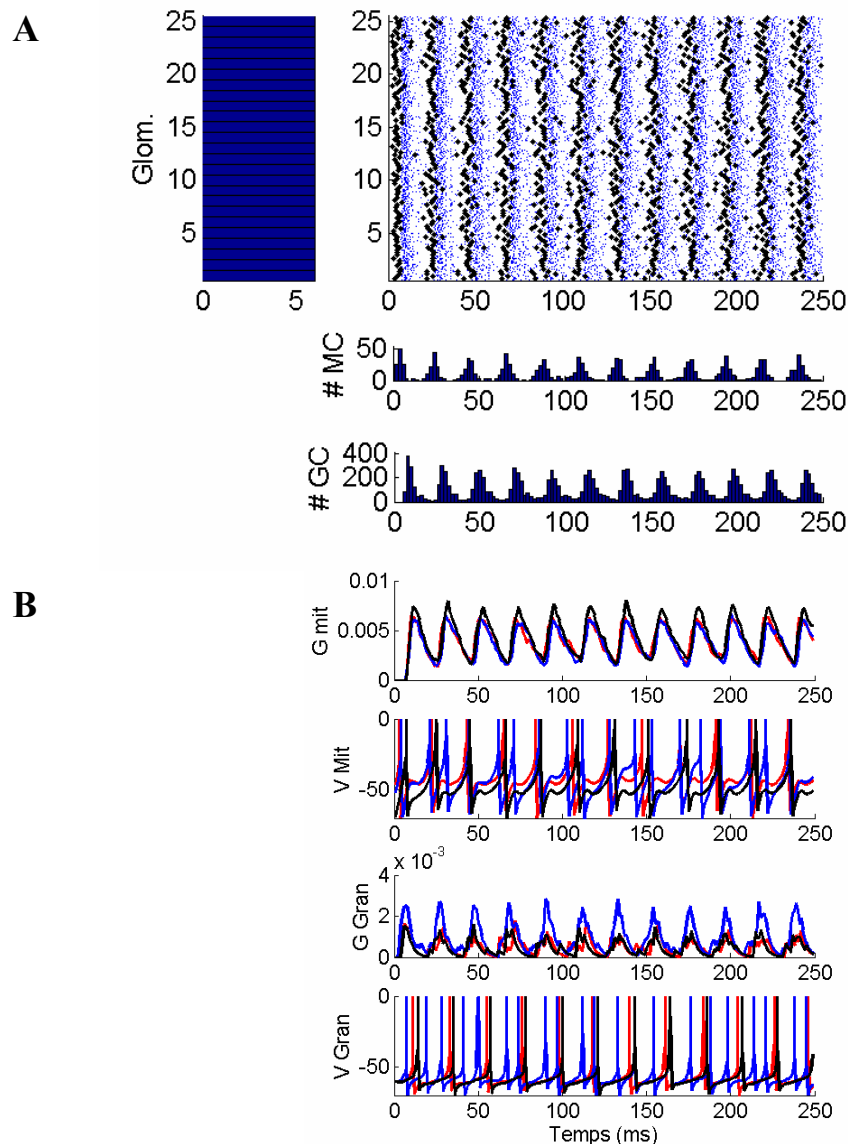
Réponse à une entrée spatialement homogène / hétérogène

Le réseau est d'abord placé dans un état simple où tous les glomérules sont stimulés par le même courant excitateur $I_E=6\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Les conductances synaptiques lentes sont nulles pour simplifier. La connectivité réciproque $p_{EI}=0.1$ est homogène spatialement. Une oscillation globale stable est générée (raster des cellules mitrales et granules (**Fig3.A**)) (fréquence 47Hz), les cellules mitrales émettent de façon relativement synchrone entre elles, de même pour les cellules granulaires. Une augmentation du courant I_E tend augmenter sensiblement la fréquence qui reste limitée par les constantes de temps synaptiques alors qu'une diminution de I_E tend réduire la fréquence.

A l'échelle cellulaire individuelle, le potentiel membranaire et les conductances synaptiques sont illustrées à travers des exemples. Trois exemples de cellules sont choisis dans chaque population pour représenter les divers comportements qui existent dans le réseau (**Fig.3.B**). Leurs conductances synaptiques totales et leurs potentiels membranaires sont représentés. Les conductances synaptiques inhibitrices des cellules mitrales (G_{mit}) oscillent à la fréquence du réseau et sont sensiblement identiques pour les trois exemples représentés et l'ensemble des cellules du réseau. Cette homogénéité s'explique par le fait que chaque cellule mitrale reçoit un nombre de synapses élevé (en moyenne une centaine). Ainsi, sur un grand nombre de synapses, l'hétérogénéité des activités reçues de la part des cellules granulaires est fortement atténuée. Les différences d'activité de mitrales peuvent s'expliquer cependant par une hétérogénéité du nombre de connexions pour chaque cellule ainsi que par une évolution temporelle différente du niveau d'activation de ces synapses. Au niveau du potentiel membranaire, on observe que les cellules émettent un spike à la plupart des cycles. Cependant certaines cellules peuvent **1**) omettre l'émission d'un spike, soit parce qu'elles reçoivent un courant synaptique moyen inhibiteur trop fort ou **2**) soit parce qu'un bruit synaptique inhibiteur trop important à ce moment là ou bien **3**) comme la cellule mitrale (**en bleu**) émettre deux spikes à certains cycles, reflétant vraisemblablement une plus faible inhibition due à un nombre inférieur de connexions.

Les cellules granulaires ont une activité synaptique qui est plus hétérogène que celle des cellules mitrales, ce qui est lié à un nombre de synapses moyen par cellule d'une dizaine ce qui est assez faible. L'activité des cellules reste néanmoins relativement en phase avec l'oscillation du réseau (voir histogramme populationnel **fig3A bas**).

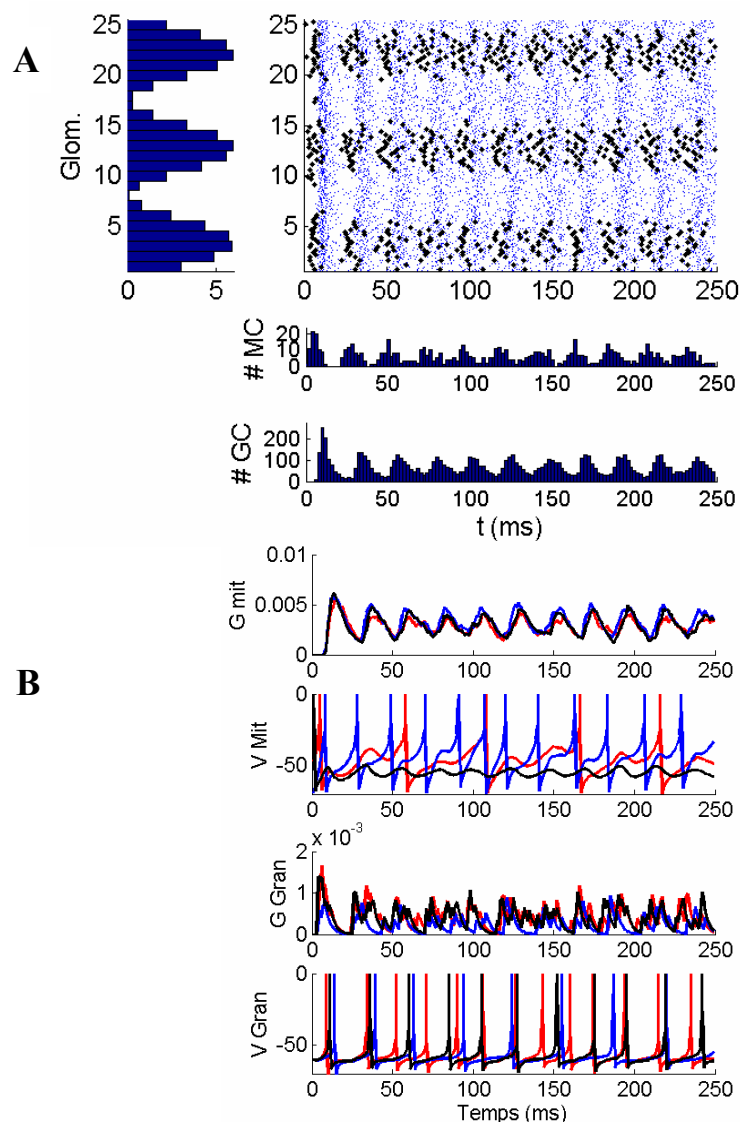
Figure 3 : Réponse du réseau à une entrée homogène bruitée.



Un courant bruité non corrélé d'amplitude moyenne identique est imposé aux 100 cellules mitrales du réseau. **A)** On représente l'activité de ce réseau, par le niveau de stimulation de chacun des 25 glomérules avec un courant en $\mu A/cm^2$. L'activité du réseau est représentée sous forme d'un raster ou chaque point noir indique l'émission d'un spike par une mitrale. L'ordonnée indique le numéro du glomérule auquel la mitrale appartient, l'abscisse indique le temps de 0 à 250 ms d'émission du spike. Les points bleus indiquent l'émission de spike par les granules. Enfin, les histogrammes d'activité des cellules mitrales (#MC) et granulaires (#GC) sont représentés au-dessous. Les populations de mitrales et de granules émettent alternativement à une fréquence de 47Hz. La population de cellule mitrale a une cohérence de 0.51. **B)** L'activité membranaire et synaptique de trois exemples cellulaires de chaque population est représentée. « G mit » indique l'évolution de la conductance synaptique pour trois cellules mitrales (rouge, noir, bleu), montrant clairement que les cellules mitrales sont soumises à une oscillation de conductances. « V mit » indique l'évolution du potentiel membranaire pour ces mêmes mitrales. On remarque qu'elles émettent dans une fenêtre temporelle assez étroite, que la cellule qui émet deux potentiels d'action à chaque cycle (la bleu) reçoit une conductance synaptique légèrement inférieure aux autres. « G Gran » représente le niveau de conductance synaptique reçu par une cellule granulaire. « V Gran » représente le potentiel membranaire des mêmes trois cellules granulaires. On peut noter une plus forte hétérogénéité de ces conductances.

De façon à simuler de façon plus réaliste une entrée sensorielle réelle et tester la robustesse de l'oscillation, une hétérogénéité des entrées glomérulaires est introduite (**Fig.4**) de façon à ce que le réseau reçoive une activation variable spatialement comme c'est le cas en conditions de stimulation odorante. Chaque glomérule G est alimenté par le courant $I_{E_{repos}} + (I_E - I_{E_{repos}}) * (\sin(G/1.5) + 1)/2$, (G étant l'indice du glomérule). L'activité oscillatoire du réseau (**Fig.4A**) est alors toujours présente mais seules les cellules mitrales les plus stimulées émettent des spikes. Certaines cellules émettent 2 fois à chaque cycle, d'autres seulement une fois tous les 2, 3 etc... cycles. Les cellules granulaires montrent toujours une activité relativement homogène spatialement. Légèrement inférieure au cas d'une entrée sensorielle homogène, la fréquence de l'oscillation est de 44Hz. Cependant le niveau de cohérence des mitrales est moins élevé ($\kappa=0.34$) qu'en cas d'une stimulation homogène.

Figure 4 : Réponse à une entrée hétérogène.



A) L'oscillation du réseau est toujours présente, avec une fréquence légèrement inférieure (44Hz) à celle observée en conditions de stimulation spatiale homogène et une cohérence de 0.34. **B)** Les tracés individuels montrent que les cellules mitrales reçoivent toujours une inhibition (conductance G_{mit}) oscillante mais relativement homogène entre les cellules. Les voltages (V_{mit}) montrent différents comportements de cellules, celles qui n'émettent pas du tout de spike (noir), celles qui émettent à certains cycles (rouge) ou celles qui émettent à tous les cycles (bleu). L'activité synaptique des cellules granulaires n'est pas oscillante et est très hétérogène (G_{gran}), certaines cellules émettent de façon asynchrone avec l'oscillation (rouge).

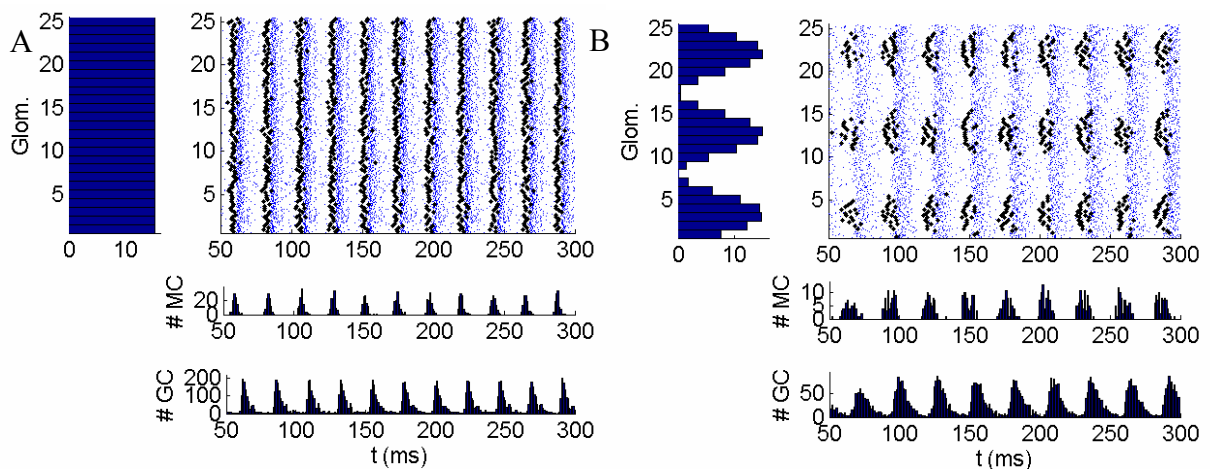
Les activités individuelles des cellules (**Fig.4B**) montrent que les mitrales reçoivent toujours une inhibition oscillante et relativement homogène entre elles due à l'effet moyen du grand nombre de synapses qu'elles reçoivent de la part du réseau. Mais elles peuvent aussi émettre à des fréquences beaucoup plus hétérogènes du fait de l'hétérogénéité de leurs entrées. Elles peuvent avoir une activité oscillante sous le seuil d'émission lorsqu'elles sont alimentées trop faiblement. Les cellules granulaires reçoivent une conductance synaptique relativement hétérogène entre elles et peu oscillante. Le potentiel membranaire est relativement variable d'une cellule à l'autre, certaines cellules émettant régulièrement avec l'oscillation globale du réseau et d'autres cellules beaucoup moins.

L'oscillation est donc robuste à une hétérogénéité spatiale de la stimulation.

Pour comparaison avec des cellules mitrales de type II, les rasters d'activité du même réseau mais en changeant de modèle de cellule mitrale sont représentés ci-dessous (**fig5**). Une oscillation apparaît de façon stable dans les deux cas.

Notons que le modèle de type II choisi n'a pas été adapté pour correspondre au mieux au modèle de type I, ce qui a demandé de modifier les conductances synaptiques. Néanmoins, ce résultat montre que le mécanisme d'oscillation est essentiellement identique dans les deux cas, ce qui permet de penser que l'étude avec une mitrale de type I reste essentiellement valable.

Figure 5 : Raster d'activités de réseau avec des cellules mitrales de type II.



A) En réponse à une stimulation spatiale homogène. **B)** En réponse à une stimulation spatiale hétérogène. Le courant de stimulation a été adapté pour obtenir sensiblement la même fréquence d'oscillation qu'à la figure 4.

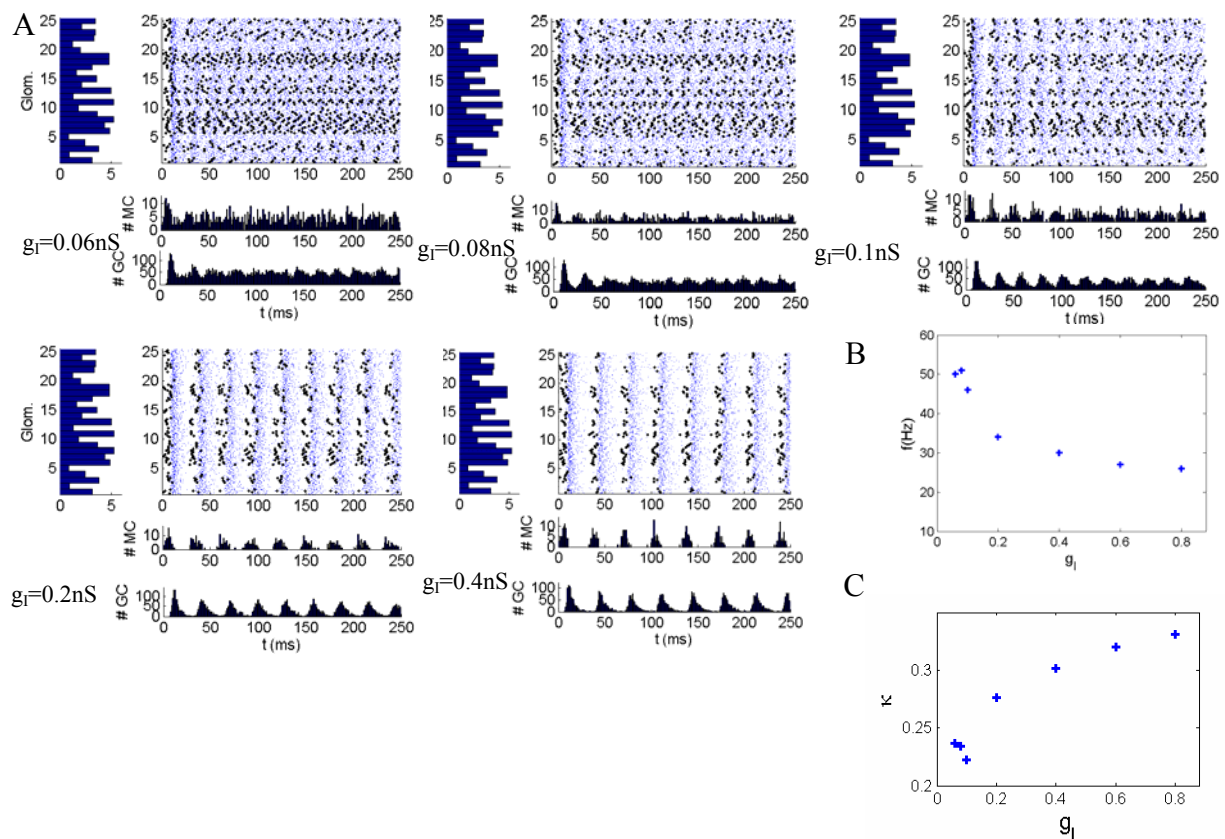
Influence des conductances synaptiques rapides

On prend maintenant un réseau avec les mêmes caractéristiques que précédemment, stimulé avec des entrées hétérogènes semblables à celles d'un stimulus de type odorant. La connectivité est spatialement homogène excluant le principe d'un contraste spatial dans l'activité. L'oscillation existe toujours du fait de sa robustesse aux entrées hétérogènes.

Les conductances des synapses AMPA et GABA représentent le niveau d'intensité d'interactions rapides entre les populations de cellules mitrales et granulaires. Bien que des mesures aient été faites *in vitro*, on ne sait pas quelles conductances sont réellement mises en jeu lors de l'activité *in vivo* du réseau, ni quelles sont leurs influences (voir pour effet opposés l'un inhibiteur, l'autre excitateur (Isaacson and Strowbridge, 1998; Didier et al., 2001)).

Dans une première série de simulations on a fait varier la conductance inhibitrice g_I dans une gamme réaliste de conductances de 0.06 à 0.4nS (**Fig.6**). On observe ainsi que lorsque g_I est faible, l'oscillation n'est plus robuste et disparaît. Lorsque g_I est suffisante pour faire émerger l'oscillation, une augmentation de cette conductance entraîne une baisse de la fréquence de l'oscillation, une meilleure synchronie des cellules. Cette propriété a une valeur fonctionnelle potentiellement importante. Lorsque l'inhibition synaptique rapide augmente, la fréquence décroît de 50 à 25 Hz (**fig6B**) et la cohérence κ augmente de 0.22 à 0.33 **fig.6C**). Lorsqu'on introduit des paramètres spatiaux de connexions (non montrés ici), on observe que les glomérules les plus actifs inhibent leurs plus proches voisins et ont tendance à augmenter aussi le contraste spatial en plus du contraste lié au niveau absolu de stimulation des glomérules.

Figure 6: Influence des conductances synaptiques GABA

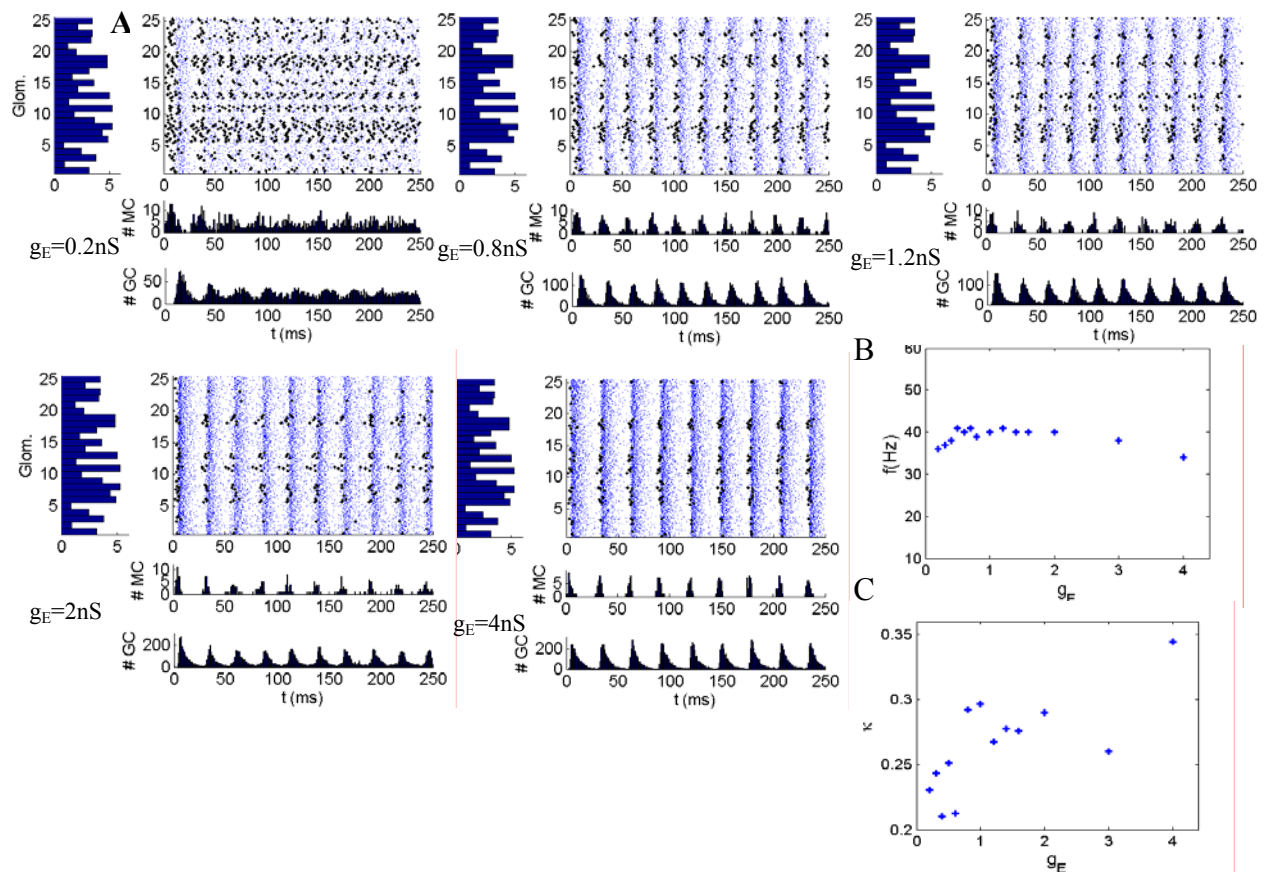


A) Les rasters d'activité du réseau sont représentés pour la même connectivité et la même entrée spatiale. La conductance des synapses gabaergiques (g_I) est variée de 0.06 à 0.4nS. On observe que la synchronie des histogrammes populationnels disparaît pour les basses conductances, et devient plus marquée pour les conductances plus élevée. Les oscillations deviennent de plus en plus lentes lorsque la conductance augmente : inexistante si g_I est trop faible (ex : $g_I=0.06nS$), puis élevée 50Hz pour $g_I=0.08nS$ faible jusqu'à 25Hz pour $g_I=0.8nS$. **B)** La fréquence du réseau en fonction de g_I . **C)** La cohérence κ de la population de mitrale de cellule mitrale en fonction de g_I .

Dans une autre série de simulations, on a fait varier la conductance des synapses AMPA g_E dans une gamme de 0.2 à 4nS (**Fig. 7**). Si la conductance AMPA est trop faible, l'oscillation s'estompe en amplitude. Une augmentation de g_E n'influence pas la fréquence de l'oscillation qui reste descend légèrement vers 35 Hz à g_E fort (**fig7B**), augmente le degré de synchronie des cellules mitrales (κ de 0.21 à 0.35) (**fig7C**) et des granules (l'augmentation des conductances AMPA fait qu'elles émettent plus rapidement). L'augmentation des conductances AMPA tend à réduire le nombre de cellules mitrales qui émettent et donc augmenter le contraste spatial d'activation du bulbe.

L'effet est différent de celui d'une augmentation des conductances GABA puisque ici la fréquence n'est sensiblement pas changée. Quoi qu'il en soit, comme le GABA, l'AMPA favorise la synchronisation dans le réseau.

Figure 7: Influence de la conductance synaptique AMPA g_E .



A) La conductance g_E varie de 0.2 à 1.2nS. Lorsque g_E augmente, l'oscillation devient plus marquée et les cellules mitrales plus synchrones. La fréquence reste stable (de 35 à 40Hz) et le nombre de cellules mitrales qui émettent diminue. **B)** La fréquence du réseau en fonction de g_E . **C)** La cohérence κ de la population de cellules mitrales en fonction de g_E .

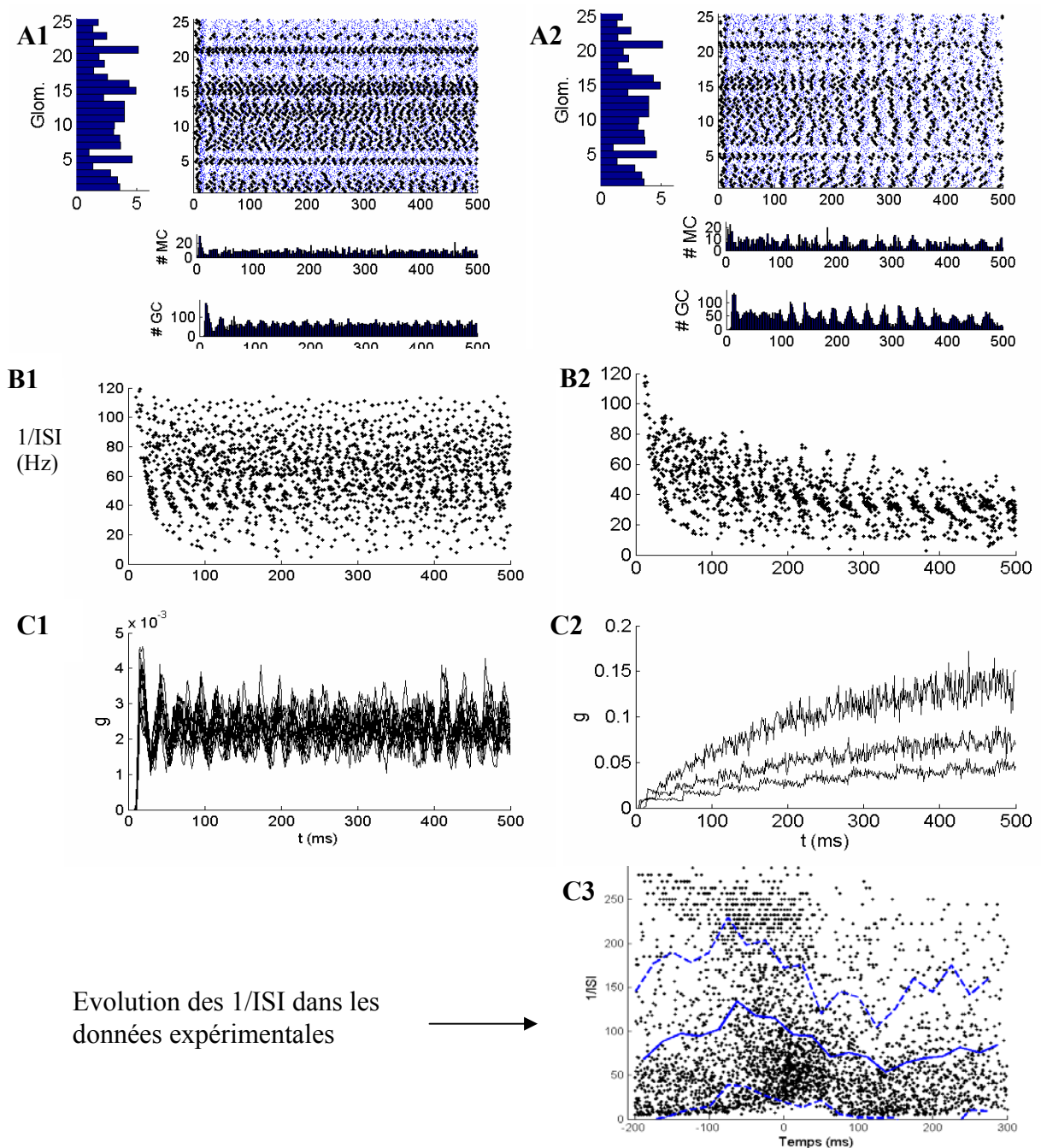
Rôle des synapses gabaergiques et glutamatergique lentes (récepteurs NMDA)

Les récepteurs GABA_A sont aussi responsables d'une inhibition lente et asynchrone sur les cellules mitrales tandis que les récepteurs NMDA sont responsables d'une excitation lente des cellules granulaires. Ces courants inhibiteurs forts contrôlent de façon massive les taux de décharge. A priori ces courants synaptiques ne sont pas responsables des dynamiques rapides à l'échelle de la période de l'oscillation, mais auraient plutôt un rôle modulateur de l'activité des neurones en changeant leur activité sur des échelles de temps plus grandes. Nous avons voulu étudier le rôle précis de ces courants en faisant varier leurs conductances synaptiques.

L'influence de la conductance synaptique inhibitrice lente a été testée en comparant un réseau sans inhibition lente (**Fig8.A1**) avec un réseau identique mais avec inhibition lente (**Fig8.A2**). Ceci montre un exemple où lorsque les conductances synaptiques lentes sont absentes, l'oscillation globale du réseau ne peut pas avoir lieu. On observe (**Fig.8A2**) sur l'histogramme d'activité des cellules qu'une oscillation apparaît progressivement au cours de la simulation. L'évolution des fréquences instantanées (l'inverse de l'ISI, l'intervalle interspike) (**Fig8.B1, B2**) confirme que les cellules du réseau sans inhibition lente présentent une forte hétérogénéité; en revanche les cellules du réseau soumises aux mêmes conditions de connectivité et de stimulation hormis les synapses inhibitrices lentes, ont des fréquences instantanées qui tendent à se regrouper autour de 35Hz. L'évolution des conductances inhibitrices (**fig.8B3**) montre que toutes les cellules mitrales ne sont pas soumises à la même inhibition. En effet, les cellules fortement stimulées, déchargeant à plus forte fréquence, sont fortement autoinhibées alors que les cellules moins stimulées le sont moins. L'inhibition lente semble jouer donc un rôle d'auto-régulation (de type rétroaction négative) de l'activité des cellules, permettant de diminuer l'hétérogénéité des fréquences et favoriser l'émergence d'une oscillation dans le réseau.

Ces résultats d'évolution des fréquences instantanées des neurones sont compatibles avec les enregistrements faits au cours du cycle respiratoire où les fréquences instantanées 1/ISI sont très hétérogènes en début de cycle respiratoire avant l'oscillation (**figure 8C3**) puis deviennent plus réguliers au cours du cycle d'après les enregistrements faits en conditions anesthésiées (résultats équipe Buonviso) lorsque l'inhibition lente mesurée au niveau de certaines mitrales est maximale (Margrie and Schaefer, 2003).

Figure 8: Influence de l'inhibition récurrente lente.

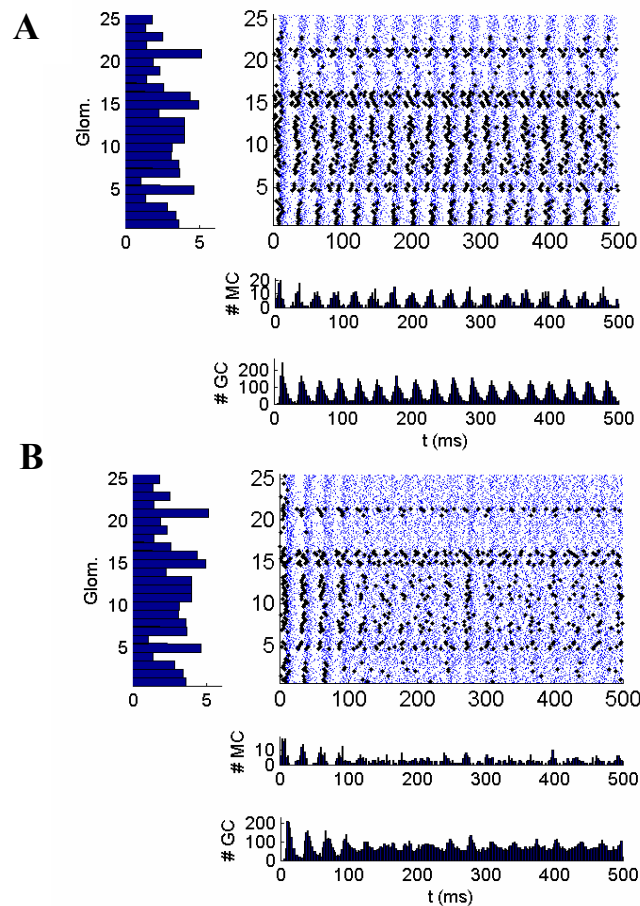


Evolution des 1/ISI dans les données expérimentales

Deux types d'activité de réseau sont comparées: **1)** Les cellules du réseau sont connectées seulement avec des synapses rapides AMPA et GABA, une probabilité de connexion plus faible ($PEI=PIE=0.08$) est utilisée par rapport à la valeur par défaut de 0.1. **A1)** Une oscillation très peu cohérente proche de 50Hz apparaît en fin de stimulation (500ms). **B1)** Une sous population de 1/ISI proche de 50Hz apparaît au milieu d'une majorité de 1/ISI très hétérogène. **2)** Lorsqu'une inhibition lente est introduite, l'oscillation apparaît après 200ms puis se stabilise au cours du temps. Les fréquences instantanées (1/ISI)(B2) convergent vers une valeur proche de 35Hz. Les conductances inhibitrices (**C2**) sont différentes d'un neurone à l'autre : les cellules qui émettent à forte fréquence ont une conductance inhibitrice élevée, alors que celles avec une fréquence faible ont une conductance synaptique inhibitrice faible (contrairement à C1 où chaque neurone reçoit globalement le même niveau d'inhibition qui est aussi assez faible). Ceci tend à homogénéiser les fréquences de tous les neurones et permettre ainsi une oscillation globale du réseau autour de 35Hz. **C3)** Superposition des fréquences instantanées au cours du cycle respiratoire. Il faut voir que les fréquences tendent à converger vers les fréquences γ quand l'oscillation débute (temps zéro).

Lorsque l'on augmente la conductance NMDA de 0 à quelques nS, les résultats des simulations montrent (**Fig. 9**) que la conductance excitatrice lente est capable de déstabiliser l'oscillation du réseau. En fait, dans ce cas les cellules sont actives tout le temps et le NMDA joue peu à part le fait de les désynchroniser en les stimulant. Une étude paramétrique plus poussée qui n'a pas été menée ici pourrait permettre de déceler un niveau d'activation de la population granulaire accru par rapport à un niveau trop faible pour faire émerger l'oscillation. L'introduction de conductances synaptiques de type NMDA tend ici par contre à faire disparaître l'oscillation non plus dans le modèle de Davison (Davison et al., 2003). Malgré le fait que le NMDA est impliqué dans les phénomènes d'apprentissage olfactif, les conséquences fonctionnelles et dynamiques d'une telle modulation devront être explorées au niveau de mécanismes plus détaillés dans le bulbe olfactif.

Figure 9: Influence des récepteurs NMDA sur les granules.



On compare un niveau de référence sans NMDA (**A**) où l'oscillation émerge des synapses rapides, à un état du réseau où les synapses NMDA sont ajoutées (**B**) (0.01nS par synapse). L'oscillation persiste mais perd en amplitude, les populations deviennent moins synchrones. La population de mitrales est moins active, seules les plus activées conservent une activité.

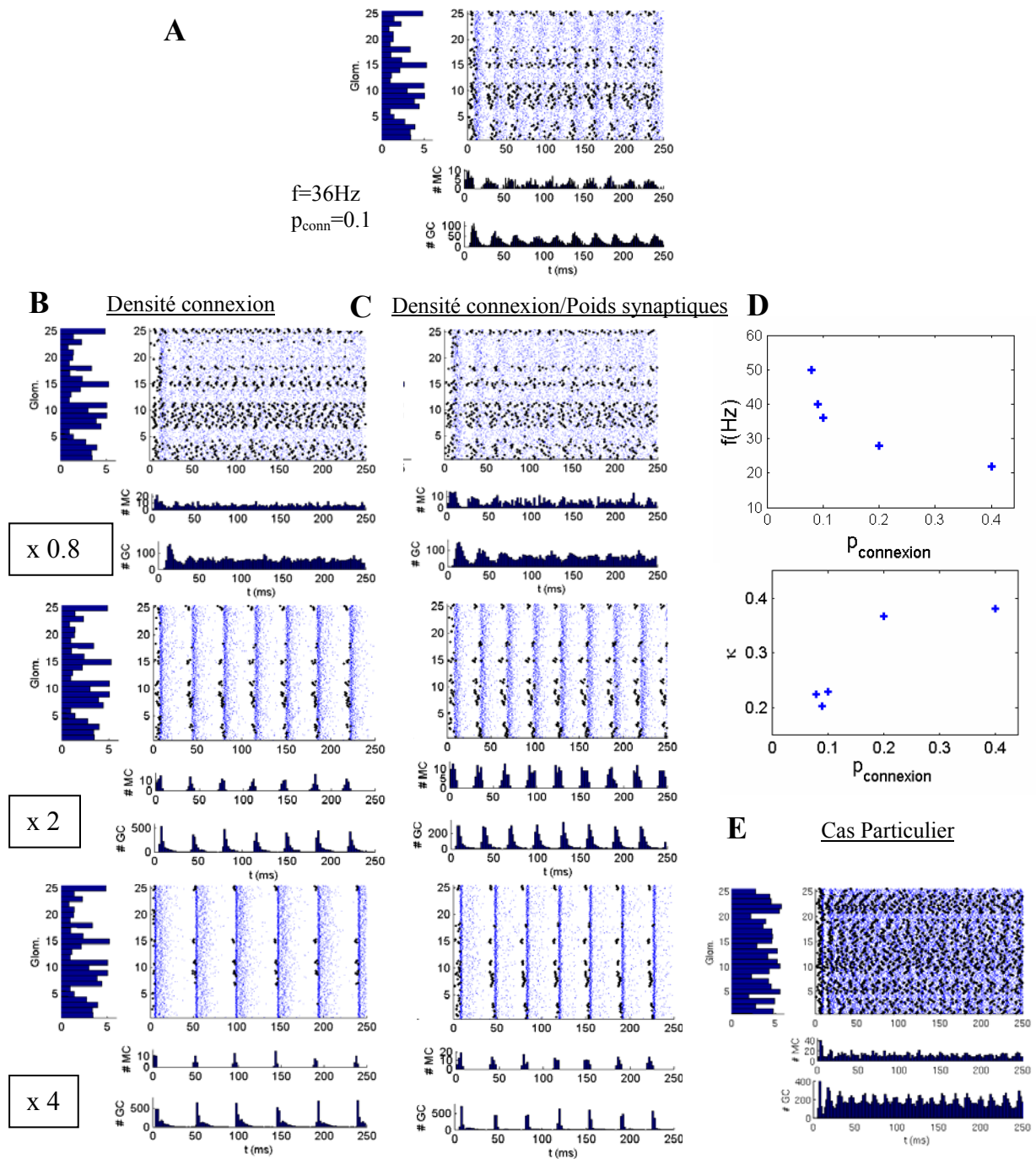
Influence de la densité de connexions du réseau

La connectivité du bulbe olfactif joue un rôle majeur vraisemblablement lors de la formation permanente de nouvelles connexions au cours de la neurogénèse dans le bulbe olfactif mais aussi par le renforcement de certaines synapses. On a comparé la dynamique du réseau avec différentes densités de connexion en faisant varier la probabilité de connexion entre les neurones et en utilisant tous les types de transduction synaptique sauf celui du NMDA.

Les résultats des simulations montrent (**Fig.10A et B**) que plus la densité de connexion est forte plus les cellules mitrales deviennent synchronisées entre elles et plus la fréquence de l'oscillation du réseau est faible. L'effet est assez identique à l'augmentation de toutes les synapses d'un poids synaptique constant, les courants synaptiques moyens dont l'homogénéité était déjà présente dans le réseau (décrite précédemment) ne sont que renforcés en amplitude. Le maintien d'une conductance synaptique moyenne constante, en faisant varier la conductance d'une synapse de manière inversement proportionnelle à la probabilité de connexion a un effet similaire à une hausse de la connectivité sans variation de conductance (**Fig.10C**). En fait l'homogénéisation de conductances synaptiques reçue par un neurone a un effet très important sur la cohérence de l'oscillation (comme déjà décrit pas (Borgers and Kopell, 2003)). Dans les cas d'une forte connectivité, seuls les neurones qui sont les plus activés émettent, délivrant alors une inhibition suffisamment forte sur les autres neurones pour les empêcher d'émettre. Ce mécanisme est assimilable à celui d'une compétition de type du Winner-Take-All (dans notre cas, les premiers qui émettent tendent à empêcher les autres neurones d'émettre). Le fait d'avoir une meilleure synchronie est lié aussi au fait que le courant synaptique reçu par chaque mitrale vient d'un plus grand nombre de cellules granulaires et donc a plus de chance d'être semblable d'une cellule mitrale à une autre additionné du fait que les cellules granulaires reçoivent une conductance excitatrice plus forte ce qui tend à les synchroniser entre elles. Seules les mitrales qui émettent un spike dans une fenêtre de temps qui suit directement la levée de l'inhibition (quasi-commune à toutes les cellules), contrôlent l'activité du réseau. Ce renforcement de la densité de connexion fait passer les fréquences plutôt dans le γ (50Hz) à des fréquences dans le β (15Hz) sûrement principalement du fait de l'augmentation de la latence des cellules mitrales due à l'inhibition accrue (**Fig10.E**). Le niveau de cohérence double d'une faible à forte connectivité (**Fig10E**). Il faut noter cependant que l'amplitude de l'oscillation mentionnée est très faible et que cette oscillation n'est pas très stable.

Un exemple où la connectivité est spécifiquement choisie pour obtenir une oscillation rapide illustre un cas particulier où le réseau peut générer une oscillation à 66Hz (**Fig.10F**).

Figure 10: Influence de la densité de connexions.



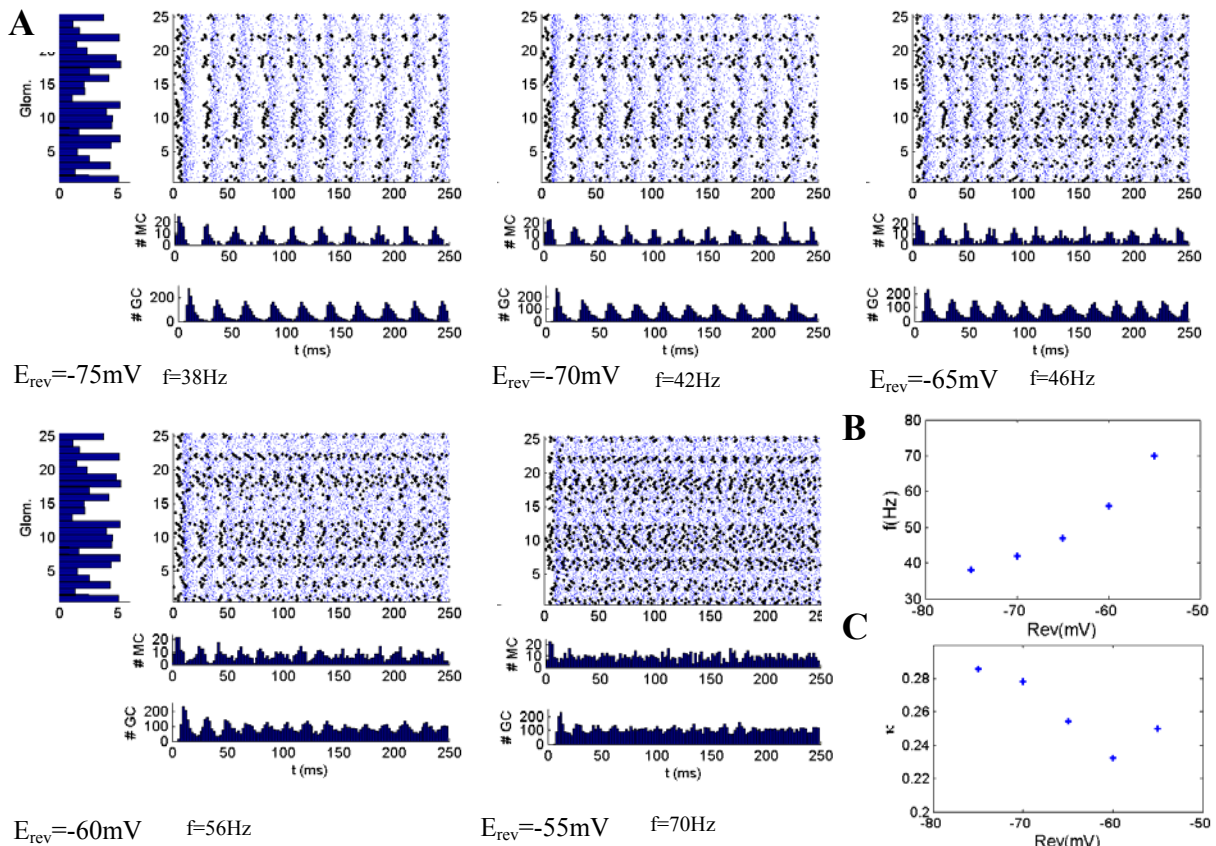
Par rapport à la référence (A) pour laquelle les cellules mitrales et granulaires sont connectées réciproquement avec une probabilité de 0.1, la colonne (B) représente, la même stimulation avec une probabilité de connexion multipliée par 0.8 (induisant une perte de l'oscillation), par 2 (renforçant l'oscillation) puis par 4. La colonne (C) représente les mêmes stimulations et les mêmes variations de densité de connexion mais on opère une compensation de la variation du nombre total de synapses par cellule par une variation de poids synaptique inversement proportionnelle à la variation de connectivité. Une densité de connexion accrue (B et C) fait décroître la fréquence (de 40(A) à 22Hz (B.x4) ou à 28Hz (C.x4)) et le nombre de cellules émettant à chaque cycle. L'augmentation de la connectivité augmente la synchronie des mitrales. D) Fréquence (haut) et Cohérence en fonction de la probabilité de connexion entre mitrales et granules. E) Illustration d'un cas particulier d'oscillations rapides lorsque $P_{EI}=0.3$, $P_{IE}=0.15$, ($g_{GABA}=0.015$, $g_{AMPA}=0.1$), en présence d'une inhibition récurrente lente ($g_{GABA\text{ lent}}=4\text{nS}$), le réseau peut osciller à 66Hz. Le réseau atteint les fréquences caractéristiques observées in vivo en présence de stimulation odorante.

Rôle du potentiel d'équilibre des synapses GABA

Le modèle, comme la plupart des réseaux neuronaux d'ailleurs, a été construit avec une incertitude variable sur la valeur de ses paramètres constitutifs : ils sont inconnus pour certains, ou connus mais pouvant être spécifiques des conditions électrophysiologiques d'enregistrement pour d'autres. Le rôle de cette étude est de trouver les paramètres permettant de reproduire les résultats expérimentaux disponibles (souvent concernant la dynamique). Cette étude permet de comprendre le rôle dynamique de chacun des ces paramètres et de comprendre aussi le rôle fonctionnel qu'ils peuvent avoir (Cf. Discussion de thèse).

On a donc testé ici comme exemple, comment le choix du potentiel réverse GABA pouvait jouer sur les oscillations du réseau (**Fig.11**). On a testé 5 valeurs de -75 à -55 mV faisant passer les synapses GABA d'un rôle inhibiteur à un rôle shuntant ou légèrement excitateur. On observe que la fréquence augmente et le degré de synchronie diminue lorsque le potentiel réverse des synapses GABA augmente.

Figure 11: Influence du potentiel réverse GABA.



A) La même stimulation de réseau est appliquée, en utilisant toujours le même réseau de connexions. Seul le potentiel réverse des synapses GABA est modifié, leur conférant un rôle qui va d'hyperpolarisant (-75 à -70 mV), à un rôle shuntant (-65 ; -60 mV) ou légèrement excitateur (-55 mV) (noté sous chaque graphe). **B)** L'élévation du potentiel réverse GABA tend à augmenter la fréquence de l'oscillation qui va de 40 Hz à 60 Hz, tend **C)** à déstabiliser l'oscillation qui est moins marquée que pour des potentiels réverses plus bas.

Ceci montre que le choix de certains paramètres est crucial sur la valeur absolue des résultats quantitatifs. On ne peut pas tester l'influence de tous les paramètres, ni toutes les

combinaisons qui peuvent exister entre eux. Cette étude montre que dans le jeu de paramètres possibles les oscillations rapides γ et β peuvent émerger selon les paramètres du réseau. Ces influences critiques des paramètres apparaissent aussi comme un bémol quant aux limitations du modèle à reproduire dans les détails les observations biologiques ci-dessous.

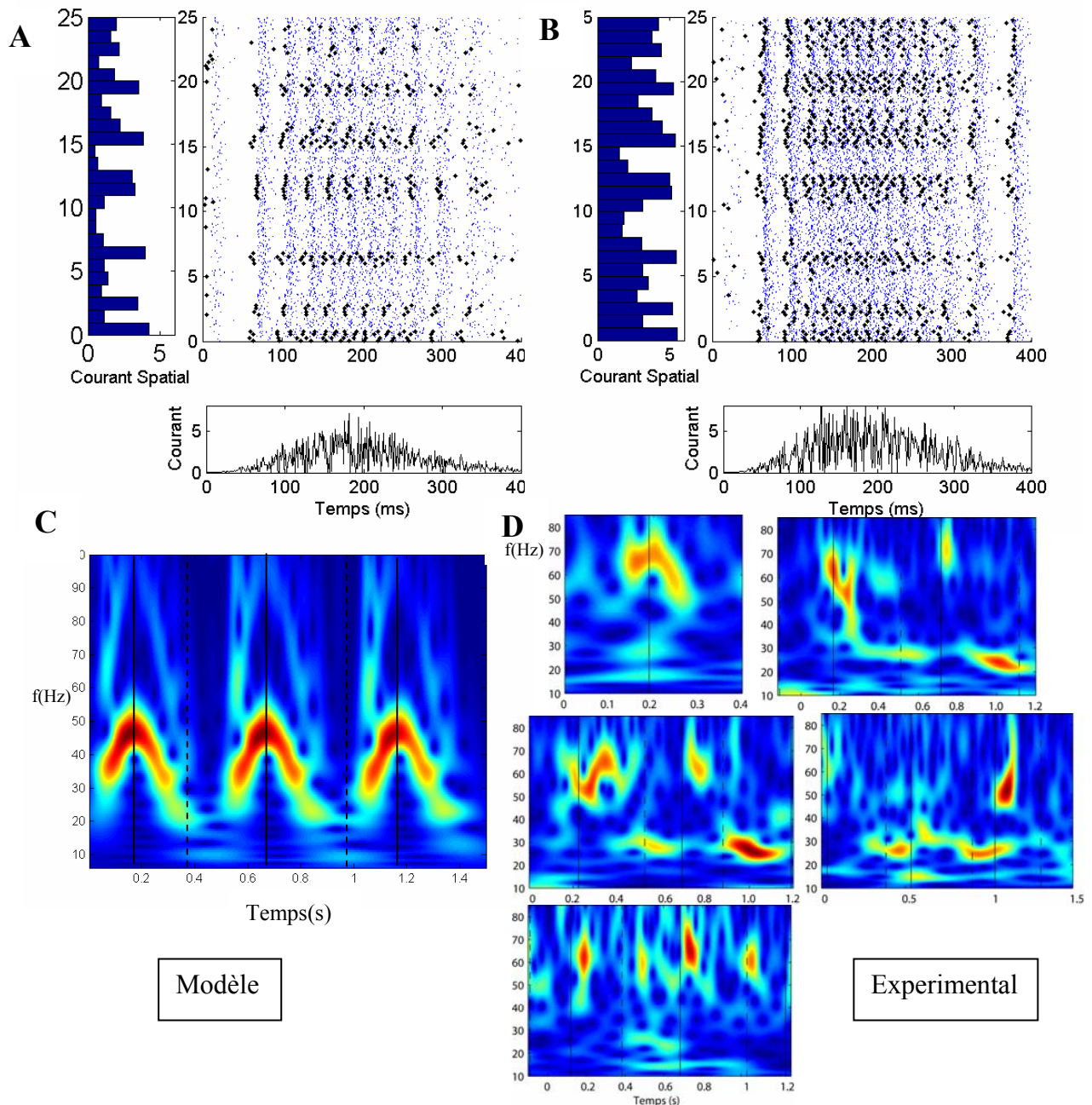
Réponse à une entrée type stimulus odorant.

En plus d'une activité spatiale hétérogène, les cellules mitrales reçoivent une activation fortement modulée par le cycle respiratoire. Nous avons reproduit l'évolution temporelle de l'activation des cellules mitrales au cours d'un cycle respiratoire (qui dure environ 500ms en conditions anesthésiées). Le maximum de la stimulation est atteint au milieu du cycle respiratoire (Cang and Isaacson, 2003), correspondant aussi au maxima d'activité pré-synaptique des cellules mitrales c'est-à-dire l'activité des neurorécepteurs (Spors et al., 2006). On simule une activation faible (**Fig11.A**) et une activation forte (**Fig.12B**) (vues comme deux concentrations différentes) en modulant l'amplitude du courant imposé.

Les simulations montrent que l'amplitude de l'oscillation globale du réseau est de fréquence maximale au milieu de la période du cycle respiratoire correspondant potentiellement à la transition inspiration-expiration chez un animal respirant librement. La fréquence de l'oscillation est plus élevée lorsque l'amplitude maximale de la stimulation est plus forte (**Fig12.B**). Ces observations sont en accord avec les enregistrements du LFP en conditions anesthésiées qui montrent que l'oscillation γ apparaît à la transition inspiration expiration (Buonviso et al., 2003) et que la fréquence est plus élevée pour des concentrations plus fortes (Neville and Haberly, 2003) ou des odeurs dont la pression de vapeur saturante est plus forte (Cenier et al, 2007, soumis). En termes de décours temporel, l'oscillation du PCL représentée sous forme d'une carte temps-fréquence issue d'une transformée continue en ondelettes (Roux et al., 2007) pour trois cycles respiratoires successifs, permet de voir l'évolution des fréquences vers des maxima (~ 50 Hz) aux transitions inspiration-expiration. Pour comparaison aux données expérimentales, des exemples choisis de cartes temps fréquences enregistrées lors de la stimulation odorante de différents rats avec une aldéhyde (heptanal) montrent aussi le passage des fréquences du réseau par des maxima autour des transitions inspiration/expiration. On peut noter que la transition n'est pas aussi continue que dans le modèle et que les maxima d'amplitude de l'oscillation dans les basses fréquences (bande β) autour des transitions (expiration/inspiration) ne sont pas reproduits par le modèle.

En ce qui concerne les activités individuelles des cellules mitrales, elles sont maximales au milieu du cycle comme cela est le cas en conditions anesthésiées (Cang and Isaacson, 2003). On remarque une forte hétérogénéité entre cellules mitrales soit par leur nombre de spikes au cours de la période respiratoire, soit par le nombre de spike par cycle de l'oscillation, certaines cellules émettent plusieurs fois par cycle alors que d'autres n'émettent qu'à certains cycles oscillatoires. Ceci est aussi en accord avec les enregistrements faits *in vivo* en conditions anesthésiées (et résultats équipe). Enfin les délais de réponse des cellules sont plus faibles pour les glomérules les plus activés et inversement (Cang and Isaacson, 2003; Margrie and Schaefer, 2003). Ainsi les délais de réponse portent une information sur le stimulus : l'ordre dans lequel les mitrales émettent donne le niveau relatif d'activation des glomérules correspondants, ce qui donne une information très précise sur le stimulus (cette information sera abordée en discussion).

Figure 12: Réponse du réseau à une entrée type Courant-Post-Synaptique-Excitateur à la fréquence respiratoire.



Au lieu d'une stimulation constante, on impose une excitation bruitée qui croit, passe par un maximum puis décroît (tracé sous chaque raster en A et B). Un courant injecté d'amplitude maximale faible (**A**) conduit à une activité oscillatoire du réseau avec une fréquence plus faible (de 25Hz en début et fin de stimulation à 40Hz en milieu de stimulation) que celle déclenchée par un courant d'amplitude maximale plus grande (20-32Hz en début et fin de stimulation et 45Hz en milieu de stimulation) (**B**). **C**) Une carte temps fréquence est extraite de la somme des courants synaptiques inhibiteurs sur trois cycles respiratoires successifs. Elle montre des fréquences faibles (~ 20 Hz) au minimum de la stimulation (équivalent des transitions expiration-inspiration) (ligne pointillée) et des fréquences maximales au maximum de la stimulation (équivalent de la transition inspiration-expiration) (ligne continue). **D**) Pour comparaison des cartes temps fréquences issues des enregistrements expérimentaux du PCL en réponse à une stimulation odorante montre des caractéristiques parfois semblables (exemples choisis). Les transitions I/E et E/I sont représentées par les mêmes types de lignes qu'en C). On peut noter que la continuité entre les oscillations de type γ et de type β est plutôt discontinue contrairement celle du modèle cependant les fréquences passent par un maxima autour de la transition I/E et par un minima autour de la transition E/I. (donnée issues des enregistrements lors de la stimulation avec l'aldéhyde à 7 carbone : heptanal).

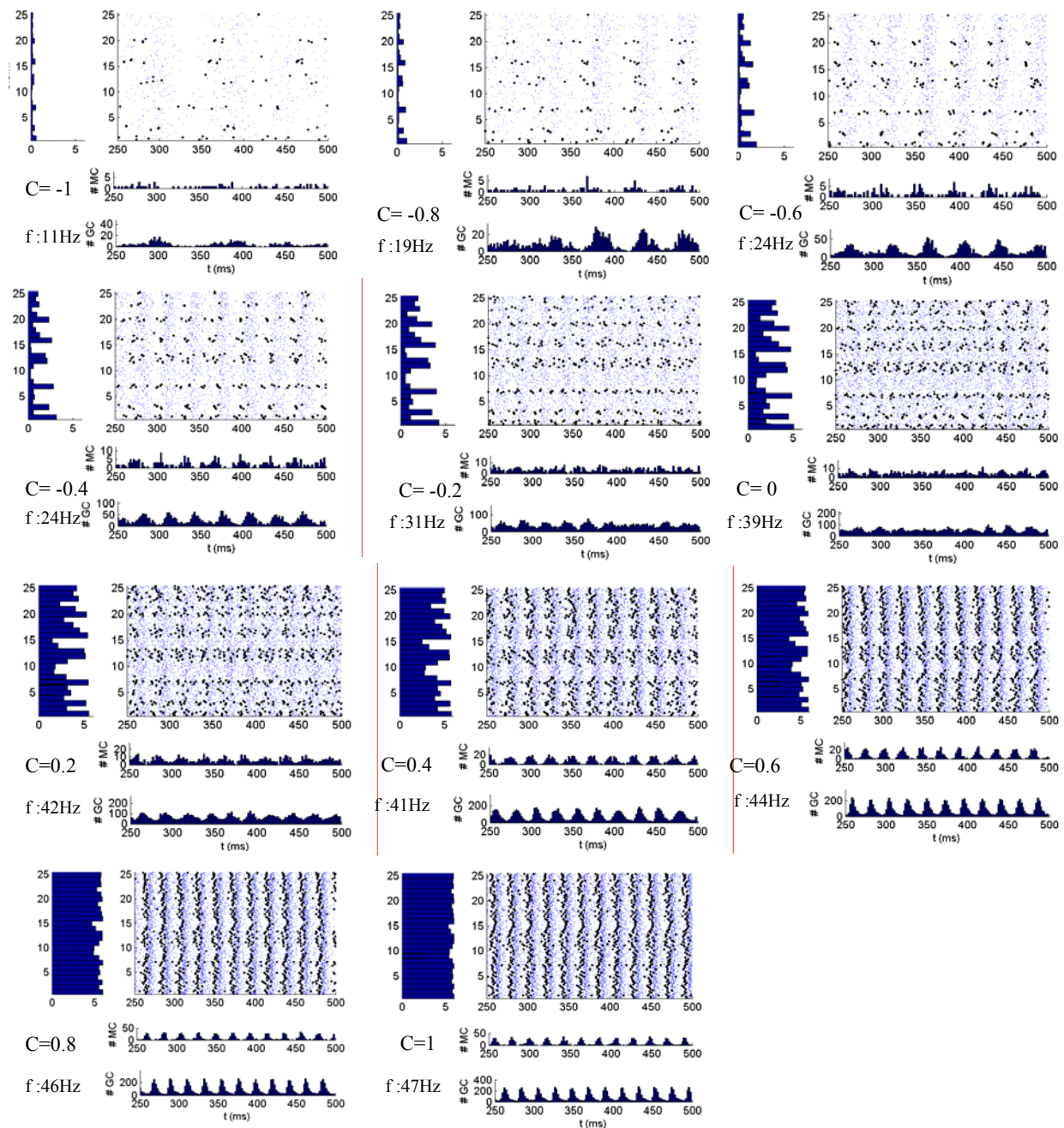
Ainsi, la prise en compte dans les simulations de la modulation de l'activation sensorielle au cours du cycle respiratoire a permis de montrer le rôle de celle-ci dans l'observation de types d'activités enregistrées *in vivo* en conditions anesthésiées, à la fois au niveau du réseau et au niveau des cellules individuelles.

Influence de la concentration sur l'activité du réseau.

Nous avons ensuite exploré comment la concentration de l'odeur, qui se traduit par une plus forte stimulation des cellules et l'activation d'un plus grand nombre de glomérules (Spors et al., 2006) pouvait influencer la dynamique du réseau.

On fait varier l'indice de concentration c_{stim} de -1 à +1 (voir méthode), les activités du réseau sont représentées pour chacun des indices en partant de -1 et en incrémentant de 0.2 (**Fig.13**). On observe que l'oscillation est présente dès que l'indice est au moins égal à -0.8. En-dessous la fréquence de l'oscillation est moins nette et moins robuste (d'un essai à l'autre (non montré)). La fréquence augmente avec la concentration mais au-delà de 0.5 la fréquence tend à plafonner à 50Hz. On peut remarquer à ce niveau de stimulation que les fréquences des cellules mitrales sont plus homogènes. Les cellules moins actives à faibles concentrations deviennent plus actives et les cellules les plus actives à faibles concentrations diminuent leur fréquence lorsque la concentration devient plus forte tendant ainsi à homogénéiser l'activité du réseau.

Figure 13: Influence de la concentration sur l'activité du réseau.

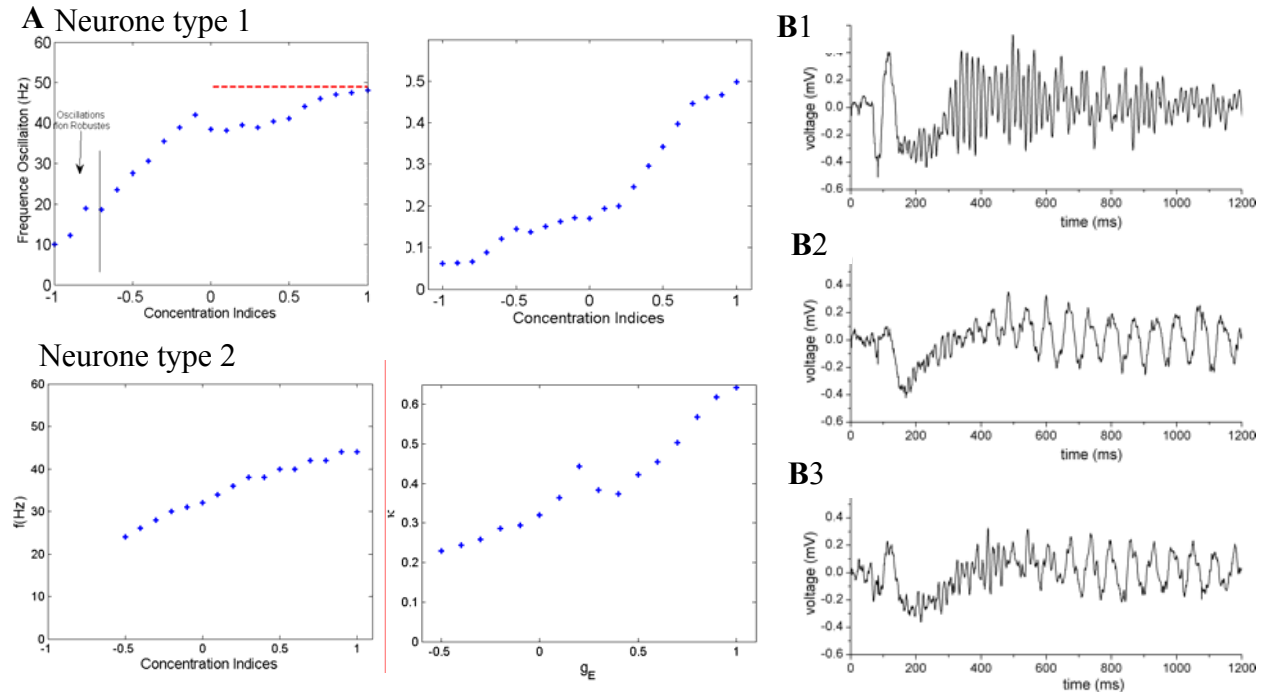


Les activités du réseau sont représentées successivement pour des concentrations croissantes de $C = -1$ à $C = +1$. La présence de l'oscillation devient nette lorsque la stimulation du réseau devient suffisamment forte ($C > -0.8$). De plus la fréquence passe d'une dizaine de Hz à presque 50Hz lorsque la concentration augmente.

L'évolution de la fréquence en fonction du niveau de stimulation est représentée **Fig.14A** résumant les observations de la **Fig.13**. Cette évolution semblable en prenant un neurone de type 2 (**fig14A**). Pour comparaison, les enregistrements de Neville et Haberly qui corroborent nos résultats qualitativement sont représentés en (**Fig.14B**). Cependant, on peut noter une différence entre notre modèle et leurs données : alors qu'ils observent une bistabilité entre les états d'oscillations β et γ du réseau (comme (Buonviso et al., 2003)), notre réseau ne

reproduit pas cette discontinuité puisqu'on observe une quasi continuité des états entre les basses fréquences et les plus hautes fréquences.

Figure 14: Influence de la concentration sur la fréquence oscillatoire.



A) Pour le réseau avec les cellules mitrales de type 1, la fréquence de l'oscillation augmente avec la concentration. Cette fréquence plafonne dès que la concentration dépasse environ l'indice de concentration 0.5. La cohérence des activités de cellules mitrale κ n'est forte que pour les indices de concentrations supérieures à 0.5. Pour un réseau avec un neurone à dynamique de type 2, les tendances sont sensiblement les mêmes. **B)** Comparaison au diagramme obtenu expérimentalement par Neville et Haberly, 2003. **B1)** lorsque la concentration est forte les oscillations du LFP sont rapides, **B2)** lorsque la concentration est faible la fréquence des oscillations est faible, **B3)** lorsque la concentration est intermédiaire, il y a des oscillations rapides et lentes.

Ces observations tendent à montrer que le niveau d'activation du bulbe olfactif par les afférences sensorielles régule l'activité du réseau. Celle-ci tend vers une fréquence maximale dans la bande des oscillations γ . Si la concentration est trop faible les fréquences restent basses (bande β), ce qui correspond à des observations faites expérimentalement (Neville and Haberly, 2003).

Discussion des résultats

Résumé des résultats

Les caractéristiques de stimulation et du réseau contrôlent donc les caractéristiques principales de l'oscillation : sa fréquence et sa cohérence. Si elles sont choisies convenablement, elles peuvent conduire à une modulation des fréquences et cohérences oscillatoires enregistrées expérimentalement par exemple au cours d'un cycle respiratoire.

Deux principales tendances émergent de ces résultats : **d'une part l'inhibition** (gabaergique rapide et gabaergique récurrente lente) contrôle principalement l'émergence de l'oscillation, sa fréquence et sa cohérence tandis que l'excitation (type AMPA) n'a pas indiqué une influence majeure. La connectivité aide aussi à l'émergence d'une oscillation en régulant la force et l'homogénéité du couplage entre les populations mitrales et granulaires. **D'autre part, les caractéristiques de stimulation** (intensité, hétérogénéité, décours temporel), influencent la dynamique oscillatoire du réseau.

Ainsi **l'inhibition rapide**, plus elle est forte (couplage synaptique fort) plus elle induit une diminution de la fréquence vers un seuil autour de 20Hz. Au contraire si cette inhibition est faible, elle induit une fréquence d'oscillation qui peut aller au-delà de 50Hz en contrepartie d'une faible cohérence. L'inhibition récurrente lente permet à des cellules mitrales alimentées par des courants très hétérogènes d'avoir une fréquence résultante proche et aider à la formation d'une oscillation de forte amplitude que la simple inhibition rapide ne permet pas. Augmenter la connectivité a sensiblement la même influence que de renforcer les conductances synaptiques excitatrices et inhibitrices. De même baisser le potentiel réverse des synapses GABA tend à diminuer la fréquence et augmenter la cohérence de l'oscillation.

Une **stimulation** plus homogène ou/et plus forte aide à l'émergence d'une oscillation, ces observations reproduisent donc les observations faites expérimentalement de l'émergence préférentielle d'oscillation rapides lorsque la concentration est forte (induisant une activation glomérulaire plus large). De plus, le décours temporel du stimulus induit une cohérence et une fréquence qui sont maximales au maximum du stimulus. Ils s'accordent ainsi avec les enregistrements du PCL au cours du cycle respiratoire.

Une élévation du potentiel réverse GABA tend à augmenter la fréquence, mais réduire la cohérence et réduire la synchronisation. Ce résultat est en accord avec les résultats présentés récemment Jeong et Gutkin, 2007 mais tend à s'opposer à ceux proposés par Vida et al, 2006 qui concluent à une stabilisation des oscillations.

Enfin ces résultats semblent peu dépendre des propriétés neuronales puisque les mitrales de type 1 et 2 envisagées donnent qualitativement les mêmes caractéristiques pour l'oscillation. Des propriétés neuronales plus élaborées ont été étudiées en partie 1 et 3 des résultats.

Les avantages de ce modèle

L'étude fournit un modèle minimal qui reproduit certaines des tendances caractéristiques des dynamiques oscillatoires observées expérimentalement. Les résultats du modèle sont assez semblables en termes dynamiques à ceux proposés par Davison mais ceux-ci s'affranchissent des détails biologiques. Le fait que Davison n'ait pas observé d'oscillation

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

rapide vient donc principalement du fait qu'il ait créé un couplage synaptique fort entre ces cellules, et que les cellules plafonnent rapidement en fréquence (fig1B) de façon peu justifiée puisqu'on sait que les neurones peuvent décharger à des fréquences très élevées. Pour comparaison, nous avons obtenu des résultats quasi identiques si on place ses neurones et les nôtres dans deux architectures de réseau identiques et stimulées à l'identique (résultats non montrés).

Ce modèle a l'avantage de faire émerger les oscillations γ / β des interactions entre cellules mitrales et granulaires contrairement à (Linster and Gervais, 1996; Bathellier et al., 2006) ce qui valide notre stratégie de modélisation bottom-up. Par rapport à ces modèles, notre modèle propose de façon similaire à (Bathellier et al., 2006) une compétition entre cellules mitrales de type Winner-Take-All et une activité contrastée de type inhibition latérale entre les cellules appartenant à des glomérules différents.

Interprétation de certaines données expérimentales.

Ce type de réseau reproduit des données dynamiques et permet d'interpréter leurs origines biologiques. Ainsi le fait que les oscillations γ apparaissent principalement au maximum de la stimulation sont principalement liées à la forme du stimulus que reçoivent ces cellules. On comprend alors que la transition inspiration/expiration soit propice aux oscillations rapides (autour de 60Hz) tandis que la phase d'expiration serait plus favorable pour les oscillations plus lentes (15-30Hz), au moment où les cellules mitrales ne sont pas fortement activées.

L'apprentissage de certaines odeurs ou certaines tâches de reconnaissance tendent plutôt à déclencher des oscillations dans des gammes de fréquences plus lentes (Kay, 2003; Martin et al., 2004). Dans ces cas, le modèle prédit bien comment le renforcement des synapses gabaergiques rapides (probablement associé à un apprentissage) diminue la fréquence des oscillations induites par l'odeur.

Ce type de modèle permet d'interpréter les fréquences unitaires fortement hétérogènes observées *in vivo* : de l'état inhibé à une activité de décharge à forte fréquence sans lien avec l'oscillation. Lorsque l'oscillation est en place, le modèle permet aussi d'interpréter que certaines cellules mitrales émettent de manière phasée par rapport à l'oscillation, ce qui a été montré en conditions anesthésiées et en conditions vigiles (Rinberg, 2005).

Les critiques du modèle

La précision des résultats, en particulier les aspects quantitatifs des observations, dépend fortement des paramètres du réseau : les neurones, les synapses, la connectivité et la stimulation. Les choix bien que proches de la réalité restent soumis aux inconnues biophysiques des interactions entre neurones. Le modèle s'appuie sur des entités neuronales très simplifiées alors que *a*) l'activité du bulbe est très spatialisée à l'échelle du réseau et à l'échelle des neurones ((Lowe, 2002; Xiong and Chen, 2002; Zelles et al., 2006), que *b*) les courants ioniques sont très divers et que *c*) les mécanismes synaptiques ne sont pas encore bien identifiés électrophysiologiquement.

Le modèle ne prétend pas donner une approche quantitative précise. Il permet plutôt d'explorer les paramètres qui influencent dans un sens ou dans l'autre les dynamiques neuronales et bulbaires observées *in vivo*. Ainsi on peut retenir principalement que le réseau ne reproduit pas la transition brusque entre les régimes γ et β observés par (Neville and Haberly, 2003) bien qu'il puisse bien reproduire les fréquences observées *in vivo* de la bande

β à γ . Il existe plutôt dans le modèle une continuité entre les fréquences d'oscillation de la bande basse du β (~15Hz) et les fréquences élevées de la bande γ (70Hz).

Une autre limite du modèle est dû au peu d'information disponible sur les granules, qui émettent ici des vrais spikes. Outre le fait que les cellules granulaires n'émettent pas forcément des spikes, mais en majorité de spikelets (Wellis and Scott, 1990; Pinato and Midtgaard, 2003, 2005), il n'est pas encore évident que la libération de GABA dépende des canaux sodiques. Ainsi (Isaacson and Strowbridge, 1998) a montré que le blocage des canaux Na^+ avec de la TTX, n'empêchait pas la réponse inhibitrice dendrodendritique. Il semble possible qu'il existe des synapses graduées (Anton et al., 1993; Cleland and Sethupathy, 2006) actives en dessous du potentiel d'émission des spikes. Ceci s'accorderait avec les observations faites selon lesquelles les oscillations peuvent être accrues en amplitude alors que l'activité d'émission de spikes des cellules mitrales peut être réduite (communication personnelle équipe).

Certains canaux importants pour la dynamique cellulaire de la mitrale n'ont pas été pris en compte. En particulier les canaux (K_s potassium lent (Fourcaud-Trocme et al., 2006) et les canaux sodium persistant (Bathellier et al., 2006)) n'ont pas été inclus, alors qu'ils semblent à l'origine d'une dynamique de type II. Ils pourraient jouer un rôle important (Balu and Strowbridge, 2006; Galan et al., 2006) dans le codage de l'information comme la dernière partie le suggère mais aussi dans la dynamique du réseau, pas complètement explorée ici. Les canaux de type T responsables de spikes calcium lents n'ont pas été pris en compte étant donné leur caractère lent par rapport aux oscillations β et γ . Enfin les mécanismes responsables des hyperpolarisations après les bursts (Balu et al., 2004), n'ont pas été inclus. Il apparaît que ces canaux sont peut être des canaux potassium dépendants du calcium intracellulaire de type « S-K » dont les propriétés pourraient permettre une dynamique de type burst dans les cellules mitrales et favoriser, comme les canaux de type T, une dynamique à la fréquence θ . Ils ont été inclus dans certains modèles (Bhalla and Bower, 1993; Davison et al., 2003) mais ne reproduisent pas la dynamique de type burst des mitrales observées.

Perspectives

Sans faire une étude détaillée des paramètres, cette étude permet d'interpréter les oscillations issues du réseau bulbaire en conditions de stimulation odorante. Dans une démarche de progression par étapes dans la compréhension des mécanismes des oscillations bulbaires, nous nous sommes ensuite intéressés à comprendre comment générer la bistabilité des oscillations à la fois aux fréquences γ et aux fréquences β . L'étude d'un modèle plus réaliste de mitrale, constitue la suite de ce travail (partie 3 des résultats de cette thèse).

Bibliographie

- Anton PS, Granger R, Lynch G (1993) Simulated dendritic spines influence reciprocal synaptic strengths and lateral inhibition in the olfactory bulb. *Brain Res* 628:157-165.
- Balu R, Strowbridge BW (2006) Opposing inward and outward conductances regulate rebound discharges in olfactory mitral cells. *J Neurophysiol*.
- Balu R, Larimer P, Strowbridge BW (2004) Phasic stimuli evoke precisely timed spikes in intermittently discharging mitral cells. *J Neurophysiol* 92:743-753.
- Bathellier B, Lagier S, Faure P, Lledo PM (2006) Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 95:2678-2691.
- Bhalla US, Bower JM (1993) Exploring parameter space in detailed single neuron models: simulations of the mitral and granule cells of the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 69:1948-1965.
- Borgers C, Kopell N (2003) Synchronization in networks of excitatory and inhibitory neurons with sparse, random connectivity. *Neural Comput* 15:509-538.
- Borgers C, Kopell N (2005) Effects of noisy drive on rhythms in networks of excitatory and inhibitory neurons. *Neural Comput* 17:557-608.
- Bressler SL (1984) Spatial organization of EEGs from olfactory bulb and cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 57:270-276.
- Brunel N (2000) Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *J Comput Neurosci* 8:183-208.
- Buonviso N, Amat C, Litaudon P, Roux S, Royet JP, Farget V, Sicard G (2003) Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle. *Eur J Neurosci* 17:1811-1819.
- Cang J, Isaacson JS (2003) In vivo whole-cell recording of odor-evoked synaptic transmission in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 23:4108-4116.
- Cenier T, Garcia S, Litaudon P, Amat C, Buonviso N (2006) Rhythmic activities of individual cells and LFP oscillations in the rat olfactory bulb. In: ECRO 2006. Granada: ECRO 2006.
- Christie JM, Westbrook GL (2006) Lateral excitation within the olfactory bulb. *J Neurosci* 26:2269-2277.
- Cleland TA, Sethupathy P (2006) Non-topographical contrast enhancement in the olfactory bulb. *BMC Neurosci* 7:7.
- Davison AP, Feng J, Brown D (2000) A reduced compartmental model of the mitral cell for use in network models of the olfactory bulb. *Brain Res Bull* 51:393-399.
- Davison AP, Feng J, Brown D (2003) Dendrodendritic inhibition and simulated odor responses in a detailed olfactory bulb network model. *J Neurophysiol* 90:1921-1935.
- Debarbieux F, Audinat E, Charpak S (2003) Action potential propagation in dendrites of rat mitral cells in vivo. *J Neurosci* 23:5553-5560.
- Desmaisons D, Vincent JD, Lledo PM (1999) Control of action potential timing by intrinsic subthreshold oscillations in olfactory bulb output neurons. *J Neurosci* 19:10727-10737.
- Didier A, Carleton A, Bjaalie JG, Vincent JD, Ottersen OP, Storm-Mathisen J, Lledo PM (2001) A dendrodendritic reciprocal synapse provides a recurrent excitatory connection in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6441-6446.
- Eeckman FH, Freeman WJ (1990) Correlations between unit firing and EEG in the rat olfactory system. *Brain Res* 528:238-244.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Egger V, Svoboda K, Mainen ZF (2003) Mechanisms of lateral inhibition in the olfactory bulb: efficiency and modulation of spike-evoked calcium influx into granule cells. *J Neurosci* 23:7551-7558.
- Egger V, Svoboda K, Mainen ZF (2005) Dendrodendritic synaptic signals in olfactory bulb granule cells: local spine boost and global low-threshold spike. *J Neurosci* 25:3521-3530.
- Fourcaud-Trocme N, Galan RF, Urban NN (2006) Ionic current basis of the typeII dynamics in olfactory bulb mitral cells. In: *Neurocomp. Pontamousson*.
- Fourcaud-Trocme N, Hansel D, van Vreeswijk C, Brunel N (2003) How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs. *J Neurosci* 23:11628-11640.
- Galan RF, Fourcaud-Trocme N, Ermentrout GB, Urban NN (2006) Correlation-induced synchronization of oscillations in olfactory bulb neurons. *J Neurosci* 26:3646-3655.
- Gerstein GL, Kiang NY (1960) An approach to the quantitative analysis of electrophysiological data from single neurons. *Biophys J* 1:15-28.
- Isaacson JS (2001) Mechanisms governing dendritic gamma-aminobutyric acid (GABA) release in the rat olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:337-342.
- Isaacson JS, Strowbridge BW (1998) Olfactory reciprocal synapses: dendritic signaling in the CNS. *Neuron* 20:749-761.
- Izhikevich EM (2004) Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Trans Neural Netw* 15:1063-1070.
- Jeong HY, Gutkin B, (2007) Synchrony of neuronal oscillations controlled by gabaergic reversal potential. *Neural Comput.* 19(3):706-29.
- Kashiwadani H, Sasaki YF, Uchida N, Mori K (1999) Synchronized oscillatory discharges of mitral/tufted cells with different molecular receptive ranges in the rabbit olfactory bulb. *J Neurophysiol* 82:1786-1792.
- Kay LM (2003) Two species of gamma oscillations in the olfactory bulb: dependence on behavioral state and synaptic interactions. *J Integr Neurosci* 2:31-44.
- Kronland-Martinet R, Morlet J, Grossmann A (1987) Analysis of sound patterns through wavelet transforms. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence* 1:273-302.
- Lagier S, Carleton A, Lledo PM (2004) Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates gamma oscillations in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 24:4382-4392.
- Linster C, Gervais R (1996) Investigation of the role of interneurons and their modulation by centrifugal fibers in a neural model of the olfactory bulb. *J Comput Neurosci* 3:225-246.
- Lledo PM, Alonso M, Grubb MS (2006) Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 7:179-193.
- Lowe G (2002) Inhibition of backpropagating action potentials in mitral cell secondary dendrites. *J Neurophysiol* 88:64-85.
- Lowe G (2003) Flash photolysis reveals a diversity of ionotropic glutamate receptors on the mitral cell somatodendritic membrane. *J Neurophysiol* 90:1737-1746.
- Margrie TW, Schaefer AT (2003) Theta oscillation coupled spike latencies yield computational vigour in a mammalian sensory system. *J Physiol* 546:363-374.
- Martin C, Gervais R, Messaoudi B, Ravel N (2006) Learning-induced oscillatory activities correlated to odour recognition: a network activity. *Eur J Neurosci* 23:1801-1810.
- Martin C, Gervais R, Chabaud P, Messaoudi B, Ravel N (2004) Learning-induced modulation of oscillatory activities in the mammalian olfactory system: the role of the centrifugal fibres. *J Physiol Paris* 98:467-478.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Martin C, Gervais R, Hugues E, Messaoudi B, Ravel N (2004) Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition? *J Neurosci* 24:389-397.
- Neville KR, Haberly LB (2003) Beta and gamma oscillations in the olfactory system of the urethane-anesthetized rat. *J Neurophysiol* 90:3921-3930.
- Pinato G, Midtgaard J (2003) Regulation of granule cell excitability by a low-threshold calcium spike in turtle olfactory bulb. *J Neurophysiol* 90:3341-3351.
- Pinato G, Midtgaard J (2005) Dendritic sodium spikelets and low-threshold calcium spikes in turtle olfactory bulb granule cells. *J Neurophysiol* 93:1285-1294.
- Rall W, Shepherd GM (1968) Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *J Neurophysiol* 31:884-915.
- Ravel N, Chabaud P, Martin C, Gaveau V, Hugues E, Tallon-Baudry C, Bertrand O, Gervais R (2003) Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 17:350-358.
- Rinberg D et al (2005) Soc. for. Neurosc. In. Odor Representation in the Olfactory bulb of behaving Mice
- Roux SG, Cenier T, Garcia S, Litaudon P, Buonviso N (2007) A wavelet-based method for local phase extraction from a multi-frequency oscillatory signal. *J Neurosci Methods* 160:135-143.
- Schoppa NE, Urban NN (2003) Dendritic processing within olfactory bulb circuits. *Trends Neurosci* 26:501-506.
- Schoppa NE, Kinzie JM, Sahara Y, Segerson TP, Westbrook GL (1998) Dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb is driven by NMDA receptors. *J Neurosci* 18:6790-6802.
- Spors H, Wachowiak M, Cohen LB, Friedrich RW (2006) Temporal dynamics and latency patterns of receptor neuron input to the olfactory bulb. *J Neurosci* 26:1247-1259.
- Vida I, Bartos M, Jonas P, (2006) Shunting Inhibition Improves Robustness of Gamma Oscillations in Hippocampal Interneuron Networks by homogenizing firing rates. *Neuron* 5;49(1):107-17.
- Wang XJ, Buzsaki G (1996) Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci* 16:6402-6413.
- Wellis DP, Scott JW (1990) Intracellular responses of identified rat olfactory bulb interneurons to electrical and odor stimulation. *J Neurophysiol* 64:932-947.
- Welsh JP, Lang EJ, Suglhara I, Llinas R (1995) Dynamic organization of motor control within the olivocerebellar system. *Nature* 374:453-457.
- Xiong W, Chen WR (2002) Dynamic gating of spike propagation in the mitral cell lateral dendrites. *Neuron* 34:115-126.
- Zelles T, Boyd JD, Hardy AB, Delaney KR (2006) Branch-specific Ca²⁺ influx from Na⁺-dependent dendritic spikes in olfactory granule cells. *J Neurosci* 26:30-40.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Résultats Partie 3:

L'entraînement spécifique des cellules mitrales pendant les oscillations γ dans le bulbe olfactif de rat.

Résumé :

Les oscillations gamma (γ) du potentiel de champs local donnent une opportunité unique pour l'activité entière du bulbe olfactif (BO) d'avoir une activité régulée finement temporellement. Un intérêt grandissant apparaît actuellement pour caractériser l'activité des cellules mitrales pendant ces activités γ déclenchées par la présentation d'odeur. Chez le rat anesthésié respirant librement, on a trouvé que les trains de spikes arrivaient phasés sur les oscillations γ avec différents taux de décharge formant alors des patterns calés sur la phase. Ces patterns se sont révélés tout à fait cohérents avec ceux issus de simulations d'un modèle biophysique de cellule mitrale contrôlé par un niveau moyen de conductance excitatrice et inhibitrice auquel on a ajouté une conductance inhibitrice oscillante à une fréquence de 60Hz. Les propriétés de phasage ont indiqué que cet entraînement pourrait être maximal à la transition inspiration/expiration du cycle respiratoire et pourrait prédire pourquoi les bouffées d'oscillation peuvent émerger de façon transitoire grâce à un processus d'auto-synchronisation. Des conséquences fonctionnelles pour ces oscillations γ sont déduites de ce mécanisme.

Contributions dans ce travail:

Ma contribution personnelle dans ce travail concerne le traitement des données expérimentales (recueillies dans l'équipe), l'élaboration des algorithmes de détection de patterns, l'ensemble de la partie modélisation (élaboration du modèle, simulations ...etc...).

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Title: Specific entrainment of mitral cells during γ oscillations in the rat olfactory bulb

Running title: MC entrainment during olfactory bulb γ burst

Authors: François David, Etienne Hugues, Tristan Cenier, Nathalie Buonviso.

Addresses:

¹Neurosciences & Systèmes Sensoriels, CNRS--Université Claude Bernard, Lyon I, France

²Department of Physics, SUNY at Buffalo, Buffalo, NY, USA

fdavid@olfac.univ-lyon1.fr, ehugues@buffalo.edu, tcenier@olfac.univ-lyon1.fr,
buonviso@olfac.univ-lyon1.fr

Keywords: Phase-locking, local field potentials, olfactory bulb, gamma oscillations, mitral cell, entrainment, GABA.

ABSTRACT:

Gamma (γ) local field potential oscillations provide an episodic opportunity for the whole olfactory bulb (OB) activity to be temporally tuned, resulting in an increasing interest to characterize the mitral cell (MC) activity during these odor-evoked oscillations. In freely-breathing anesthetized rats, spikes were revealed here to be phase-locked to the γ oscillation at various firing rate forming patterns. These patterns were found highly consistent with our simulations of a conductance-based MC model driven by a balanced excitatory-inhibitory conductance and a small inhibitory conductance oscillating at the γ frequency. MC phase-locking properties indicated that this entrainment would be prominent at inspiration/expiration of the respiratory cycle, and could predict in a self-synchronization process why γ burst emerge transiently. Consequences on functional role of γ oscillations are inferred from this mechanism.

Introduction

In the mammalian olfactory bulb (OB), neural representation of odor has been shown to be mostly based on a spatially contrasted map of activity (Yokoi et al., 1995; Kashiwadani et al., 1999; Cleland et al., 2007). However, recent experiments in behaving conditions (Bhalla and Bower, 1997; Kay and Laurent, 1999; Rinberg et al., 2006; Davison and Katz, 2007) led to the idea that bulbar activity was spatially little contrasted as it is the case in other structures

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

(Hromadka and Zador, 2007). Such observations implicitly suggested the necessity of a temporal alternative to the spatial coding theory which mainly rely on peripheral control (Mori et al., 1999; Buck, 2004). Besides, in lower vertebrate animals, temporal structuring of spiking activities have been shown to be relevant for coding (Stopfer et al., 1997; Perez-Orive et al., 2002; Friedrich et al., 2004) and particularly convenient for the distributed aspects of the olfactory function (Laurent, 2002; Leon and Johnson, 2003). Especially, it has been shown that the synchronization of relay neurons at different times of an oscillatory population response was odor-specific (Laurent & Davidowitz, 1994; Laurent et al., 1996). Similarly, in the fish OB, the degree of phase-locking between spikes and OB oscillations seems to determine the type of information conveyed by mitral cells (Friedrich et al., 2004). Such phase-locking mechanism could underlie the function of coincidence detector which is probably achieved by piriform cortex, as suggested by the recent study of (Zou and Buck, 2006).

In the mammal, the existence of phase-locking based coding mechanisms has not been yet demonstrated. Only very few studies mentioned phase coupling between fast oscillations and mitral cell (MC) spikes (Eeckman and Freeman, 1990; Kashiwadani et al., 1999). Nevertheless, in response to stimuli, sensory structures tend to exhibit transient γ oscillations whose characteristics are correlated to the stimulus (Gray et al., 1989; Yordanova et al., 1997; Buonviso et al., 2003; Gurtubay et al., 2004; Martin et al., 2004; Womelsdorf et al., 2006) and attentional processes (Fries et al., 2001; Fell et al., 2003). Thus, γ episodes which are coherent across the OB, provide the opportunity for the bulbar activity to be temporally bulb-wide tuned. However, the full phenomenon has not been fully described in freely breathing rats during explicit γ oscillation (40-80Hz) and the way by which MC can be phase-coupled with γ oscillations remained unexplained in many aspects. Particularly, the coupling strength, the phase preference and firing rate of MCs during γ oscillation is not understood in terms of biophysics or functionality.

Recently, it has been reported that MCs receive phased inhibitory post-synaptic input from inhibitory granule cells (GCs) during γ oscillations (Lagier et al., 2004) in addition to the fact that MC-GC interactions are held responsible of LFP γ oscillations (Rall and Shepherd, 1968; Lagier et al., 2004). This observation gave a hint about the possibility that MC could be submitted to an inhibitory conductance oscillating in the γ frequency range. We wanted to explore this possibility in a freely breathing animal, while the γ oscillation was evoked by odorant stimulation. We approached this issue by analyzing both unit and LFP recordings in

anesthetized conditions. Results indicated that the MCs could exhibit phase-locked spike patterns consistent with a model of MC entrained by an oscillatory synaptic conductance at the γ frequency. Indeed with a minimal complexity conductance-based MC model taking into account the major recent findings, we observed such locked dynamics with a similar proportion of phase-locked patterns as observed experimentally. Based on theoretical study on synchronization processes, we predict that phase-locking in the OB could make a self-synchronizing process to emerge through MC-GC interactions and be responsible of γ oscillation emergence.

Methods

Preparation and recording

Male Wistar rats (150-350g), obtained from Charles River Labs (L'Arbresle) were anesthetized with urethane (1.5 gm/kg, i.p., with additional supplements as needed) and placed in a stereotaxic apparatus. All experiments were done in accordance with the European Communities Council guidelines. The dorsal region of the OB was exposed. Bulbar activity was recorded as a broadband signal (0.1 Hz to 5 kHz) using 16-channel silicon probes (NeuroNexus Technologies) with a 16-channel DC home made amplifier. The data were digitally sampled at 10 kHz and acquired on a PC using the IOTech acquisition system (Wavebook, IOTech Inc., Cleveland, OH). Probes were placed in the lateral or medial part of the OB in a depth so that the maximum number of channels could be located in the MC layer (MCL). Respiration was monitored with a home made device described elsewhere (Roux et al., 2006) and placed just at the entrance of the nostril. Electrophysiological recordings were evaluated relative to the transition points between inspiration and expiration (I/E) which can be automatically detected as 0-crossings of the respiratory signal, corresponding to the point of null pressure variation. Odors were delivered through a dilution olfactometer (400 ml / min). The recording protocol was the following: 10 s of spontaneous activity, 5 s of odor-evoked activity, 5 s of post-stimulus activity. All odors were delivered in front of the animal's nose at a 0.18 fraction of the saturated vapor pressure.

Data processing

Respiratory signal

The respiratory recorded signal was processed to extract each respiratory period. The time component of these period was then converted into a phase component defined as $[-\pi, 0]$ and $[0, \pi]$ for inspiration and expiration respectively. Hence, signal processing was represented as a function of time but also as a function of respiratory phase.

LFPs

LFPs were obtained by band-passing the recorded signal at 5-200 Hz. In order to preserve both time and frequency information, we used a time-frequency representation (TFR) based on continuous wavelet transform. Our method is described in details in (Roux et al., 2007). Briefly, the LFP signal was first down-sampled (208 Hz) and then convoluted by complex Morlet's wavelets (Kronland-Martinet et al., 1987). Morlet wavelets were calculated from 0 to 100 Hz with 1 Hz resolution in frequency domain and 5 ms resolution in temporal domain.

The main goal of this study was to analyze the correlation between spikes. For this purpose, we developed a method to extract oscillations from the signal based on wavelet ridges extraction method. The algorithmic procedure was previously detailed (Roux et al., 2007). Briefly, for each frequency band of interest, we computed the mean and standard deviation (SD) of the time-frequency in Hz as a function of time and we defined a threshold as the $(\text{mean} + 5 \text{ SD})$ of the time-frequency energy contained in the pre-stimulus period (between 0 and 10 sec). These thresholds were used to define the starting- and final points of a wave as the time instant. In each identified wave, we searched for the local maximum of the time-frequency energy. Then, from the coarse estimation of the oscillation's position, we computed a high resolution scalogram around the coordinates of the low threshold resolution maxima. These high time-resolution scalograms can be used to extract accurate phase and frequency information from each recorded sample. From this precise location, the wavelet ridge was computed recursively, both forwards and backwards from each maximum. For each maximum detected on the low threshold resolution signal, we obtained a wavelet ridge and its starting and ending times, its instantaneous frequency and instantaneous phase. This procedure provides a good estimate of phase, frequency and temporal features of the oscillatory episodes.

Spikes

Signals from individual electrodes were amplified (gain X 2,000) and filtered from 300 to 5000 Hz. Multiunit activity consisted of a few neurons on each electrode. Spikes were clustered offline using a semi-manual routine. Indeed, we chose to use only the well discriminated units, with a signal / noise ratio $\geq 5/1$, and to sort cells according to their spike

amplitude. Consequently, the number of units retained for analysis was restricted to 1-3 per electrode. We preferred to use a very severe procedure which results in a limited number of units but which is very safe. Firing rates and the mean and SD of the interspike intervals (ISI) were determined.

γ oscillatory cycle as a time basis

Simultaneous recordings of LFPs and spikes from the same electrodes assured the accuracy of phase comparison. Our method of phase extraction allowed an accurate estimation of oscillation phase. Therefore, an absolute phase was assigned to each action potential occurring during an oscillatory period, this phase was measured in cycle unit. One cycle correspond to a period of γ oscillation. The interspike intervals ISIs and instantaneous frequency $1/ISI$ measured classically in millisecond^s and second⁻¹ or hertz respectively were measured in “cycle” and “cycle⁻¹” units respectively. Thus spike trains were referred then as phase train. This allowed us to compare spike trains occurring during γ bursts whatever the LFP oscillation frequencies. The distribution of action potentials relative to the phase of LFP oscillation was represented by phase histograms (50 bins) where the peak and the trough of the wave were assigned to 0 and 0.5 cycle respectively. Finally the firing rate was measured in spike per cycle.

In parallel to the definition of the interspike interval, we defined the intermax interval (IMI) for the LFP oscillation as the time between two maxima of the LFP phase. It is given in ms⁻¹ units or cycle⁻¹ units. In the latter case, the value of the IMI is calculated as the ratio $\frac{IMI(ms)}{IMI_{burst}(ms)}$, where \overline{IMI}_{burst} is the IMI mean for the γ burst. The coefficients of variation (CV= SD/mean) were used for ISI and IMI distribution.

Statistics

Circular statistics were used to analyze the phase distribution of spikes. The phase of each spike was represented by a unit vector pointing in the direction of the phase angle. The individual vectors were summed vectorally over time to give a resultant vector length R (eq.1).

$$R = \sqrt{\left(\sum_{n=1}^N \cos \theta_n\right)^2 + \left(\sum_{n=1}^N \sin \theta_n\right)^2} \quad (1)$$

, where N is the number of spikes in the spike train, θ_n is the phase of the nth spike.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

The mean resultant length associated with the expression of R is given by $r=R/n$. The value is an estimation of phase coupling (r close to zero means the absence of coupling, r close to 1 means a strong coupling). Rayleigh's uniformity test was used to calculate the probability that data are uniformly distributed (null hypothesis). A level of significance set by the p -value <0.001 (eq.2) was considered significant for a non-homogeneous phasing.

$$p = e^{-z} \cdot \left(1 + \frac{(2 \cdot Z - Z^2)}{4 \cdot N} - \frac{24 \cdot Z - 132 \cdot Z^2 + 76 \cdot Z^3 - 9 \cdot Z^4}{288 \cdot N^2}\right) \quad (2)$$

where $Z=N \cdot R^2$.

The circular standard deviation is given by $\sigma = \sqrt{-2 \cdot \ln(r)}$. These equation were given by (Fisher, 1993).

To test whether two unimodal distributions have common mean phases, we first checked if they followed a Von Mises distribution and then performed a Watson-Williams F-test with Oriana Software for circular data statistics analysis, a level of significance set by the p -value <0.01 was considered significant for considering non equal two phase distribution means.

Pattern detection

We observed some γ bursts in which the spike phases were reproducible in a few number (1, 2 or 3) of cycles. These patterns correspond to mode-locked states of coupled oscillators (called Arnold tongues)(Coombes and Bressloff, 1999; Pikovsky A., 2001; Schaus and Moehlis, 2006). When a phase train is generated by a neuron, if p spikes are fired in a time sequence of q LFP cycles, the resulting firing rate is p/q . In such states with p and q integers, the phases of spikes are locked to certain values. We set here a method to detect the spike trains corresponding to a mode-locked activity in experimental data and simulated data. We called these spike trains: “phase-locked patterns”.

From experimental observations, 6 types of patterns have been described. **a)** 1 spike every 3 cycles; **b)** 1 spike every 2 cycles; **c)** 1 spike every cycle; **d)** 2 spikes per cycle; **e)** 3 spikes per cycle; **f)** 3 spikes every 2 cycles (2 in one cycle, and one in the other cycle). These minimal patterns which spread on 1 cycle (**c,d,e**), 2 cycles(**b,f**) or 3 cycles(**a**) can concatenate and lead to a longer “spike-per-cycle” sequence. Sequences resulting from concatenation of pattern (**d,e,f**) could be shortened of 1 or 2 spikes in the beginning and/or the end of the trains resulting in a train bank (see **figure 1** for further explanations).

The sum of spike differences between experimental spike train and trains spreading over exactly the same number of cycles (éq.3) gave the absolute distance between experimental and generated trains. The ratio of the absolute distance and the total number of spikes positions in the pattern (éq.4) gave the relative distance.

$$D_{Abs} = \sum_{i=1}^C |nPA_{exp}(i) - nPA_{pattern}(i)| \quad (3)$$

$$D_{Rel} = \frac{D_{Abs}}{\sum_{i=1}^C nPA_{pattern}(i)} \quad (4)$$

, where C is the number of cycles, nPA_{exp} the number of spikes in the experimental train and $nPA_{pattern}$ the total number of positions in the pattern. The patterns having an absolute distance $D_{Abs} < D_{max}$ and a relative distance $D_{Rel} < d_{max}$ were selected for the second step of pattern detection based on phase jitter.

In case of non-null distance, experimental spikes could potentially have different position in the pattern (see **figure 1** for further explanations). For each correspondence, an estimator of the jitter $\hat{\sigma}_{jitter}$ to the phase train was estimated by éq.5.

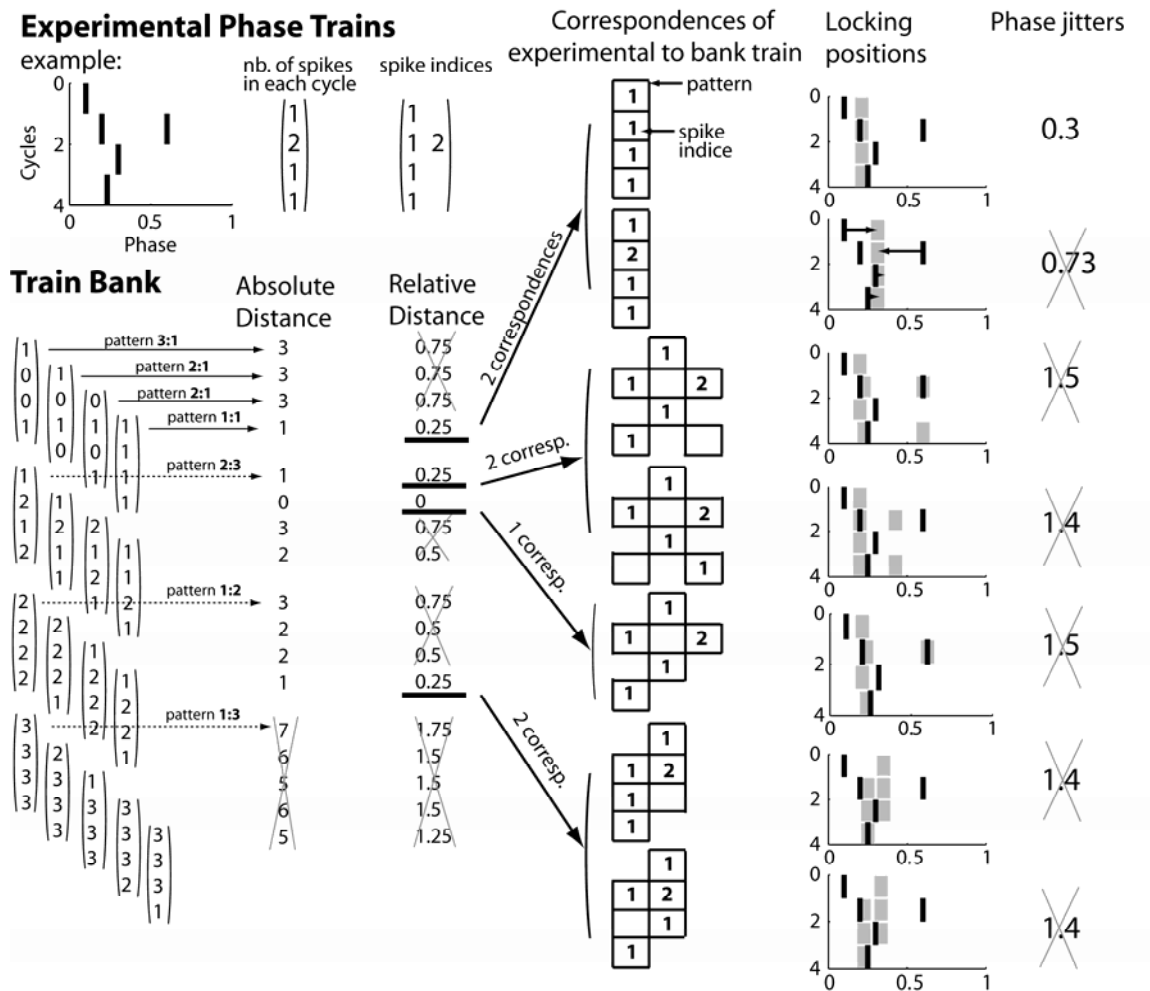
$$\hat{\sigma}_{jitter} = \sqrt{\frac{1}{N - \max(K)} \sum_{i=1}^N \left(\frac{\phi_i - \bar{\Theta}_J}{\sigma_K} \right)^2}$$

$K = 1, 2$ or 3 is the number of phase positions in a pattern (5)
 $J = 1, 2$ or 3 is the indice of phase position for a pattern

, where N is the total number of spikes in the train and Φ_i is the phase of each spike. σ_K is the SD of a uniform distribution whose parameters depend on K, K is the number of phase positions in the pattern cycle (K=1 for the “**a,b,c**” patterns; K=2 for “**d**” pattern; K=3 for “**e**” pattern; and K=1 or 2 for the “**f**” pattern). Hence $\sigma_1 = 1/\sqrt{12}$ for “**a, b, c**”, $\sigma_2 = 1/(2\sqrt{12})$ for “**d**”, $\sigma_3 = 1/3\sqrt{12}$ for “**e**”, σ_1 or σ_2 are used for “**f**”. $\bar{\Theta}_J$ is the mean phase of the spikes corresponding to the position J (J=1 for “**a,b,c**”; J=[1, 2] for “**d**”, J=[1,2,3] for “**e,f**”). The selected pattern to be associated with the experimental train was the one with the smallest $\hat{\sigma}_{jitter}$. We assessed two limits- one “tight” where $d_{Amax}=0.33$, $D_{Amax}=4$, $J_{max}=0.5$ and - one “loose” where $d_{Amax}=0.5$, $D_{Amax}=6$ and $J_{max}=1$. The phase trains which satisfied the tight constraints conditions were called “phase-locked” patterns. The phase trains which satisfied the loose constraint conditions but not the tight ones were called “phase-modulated” patterns. These two constraint levels “tight” or “loose” correspond to perfect phase-locking or just entrainment influencing the phase respectively.

This method of detection has been used also for the trains coming from simulations. In order to minimize mistakes and imprecision on the jitter we used 30-cycle length phase trains. In fig5, the jitter $\hat{\sigma}_{jitter}$ was used on a color coded scale.

Figure 1 : Method for phase-locked pattern detection



Description through an example: A spike train taken from experimental recordings is represented with its phases (x-axis top left) along the successive γ cycles (y-axis). The vector (right) tells the number of spike at each cycle. The matrix (right) affect an index to each spike corresponding to the order of its apparition in the cycle. Independently, a pattern sequence generator creates a train bank where all trains present the same cycle length as the experimental one (the length is 4 in this case). All the pattern sequences generated are represented in column vectors (each on is affiliated with a particular pattern 3:1, 2:1, 1:1 ...etc...). From this bank, for each pattern sequence, the distance in spike (the Absolute Distance) is measured by summing the absolute difference in spike over all the cycles of the train. In this case, we eliminated all the pattern sequences with an absolute distance > 4 . The relative distance is measured by dividing the absolute distance by the number of cycles covered by the train. We eliminated the pattern sequences with a relative distance > 0.33 (underlined in black)). Then all position possibilities were considered for the spike (index) position of the experimental train in the selected patterns (grid). Single or multiple correspondences are represented for each selected pattern sequence. Based on these positions in the hypothesized pattern sequence, we estimated empirically mean phase of the pattern from spike positions (for example in the first plot (top right) the grey dashes are the mean phase of spike indices 1)). A jitter was calculated based on distance of each spike to this (or these) mean phase(s) (in the second plot, see distances to the mean phase represented with arrows). This jitter is indicated in the last column. We keep the pattern with the smallest jitter, if the jitter value fulfills the tight constraint conditions ($\sigma < 0.5$), we consider the experimental train as phase-locked pattern (as it is the case here for the 1:1 pattern). If the jitter value fulfills the "loose" constraints ($0.5 < \sigma < 1$), we consider the experimental train as phase-modulated.

Model

Mitral cell

Our MC model was adapted from the model developed by Bathellier and colleagues (2006), itself derived from the Wang model (Wang, 1993) with parameters taken from MC modeling and experimental data (Bhalla and Bower, 1993; Wang et al., 1996). We reduced the initial model with 9 variables to a 4-variable model by removing one by one, the variables checking each time that the model could keep the essential features (gain function, bursting dynamics and oscillations). The remaining variables were V , the membrane potential, m_{Kf} , the activation gating variable of the fast rectifying potassium current, m_{Ks} the activation gating variable of the slow potassium current and h_{Ks} the inactivation gating variable. Their dynamics were described by eq.6 to eq.9.

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L (V - E_L) - g_{Na} m_{\infty,Na}^3 (V - E_{Na}) - g_{NaP} m_{\infty,NaP} (V - E_{Na}) - g_{Kf} m_{Kf} h_{Kf} (V - E_K) + g_{KA} m_{KA} h_{KA} (V - E_K) - g_{Ks} m_{Ks} h_{Ks} (V - E_K) + I_{input} - I_{syn} \quad (6)$$

$$\frac{dm_{Kf}}{dt} = -\frac{m_{Kf}}{\tau_{Kf}^m} \quad (7)$$

$$\frac{dm_{Ks}}{dt} = \frac{m_{\infty,Ks} - m_{Ks}}{\tau_{Ks}^m} \quad (8)$$

$$\frac{dh_{Ks}}{dt} = \frac{h_{Ks}^{\infty} - h_{Ks}}{\tau_{Ks}^h} \quad (9)$$

If $V > threshold$ $V \leftarrow -65mV$, $m_{Kf} \leftarrow m_{Kf} + 0.4$, $m_{Kf} \leftarrow m_{Kf} + 0.03$, $h_{Ks} \leftarrow h_{Ks} + 0.002$

I_{input} and I_{syn} are the synaptic input described in the following section. The parameters of the gating variables depending on voltage are given by:

$$m_{\infty,Na} = \frac{a_{Na}^m}{a_{Na}^m + b_{Na}^m} ; a_{Na}^m = 0.32 \cdot \frac{V+50}{\exp(\frac{V+50}{4})-1} ; b_{Na}^m = 0.32 \cdot \frac{V+23}{\exp(\frac{V+23}{5})-1} ; m_{\infty,NaP} = \frac{1}{\exp(-\frac{V+51}{5})+1}$$

$$m_{\infty,Ks} = \frac{1}{1 + \exp(-\frac{V+34}{6.5})} ; h_{Ks}^{\infty} = \frac{1}{1 + \exp(-\frac{V+65}{6.6})} ; \tau_{Ks}^m = 200 + \frac{220}{\exp(-\frac{V+71.6}{6.85}) + 1}$$

$$\tau_{Kf}^m = 2.6 \text{ ms}; \tau_{Ks}^h = 10 \text{ ms.}$$

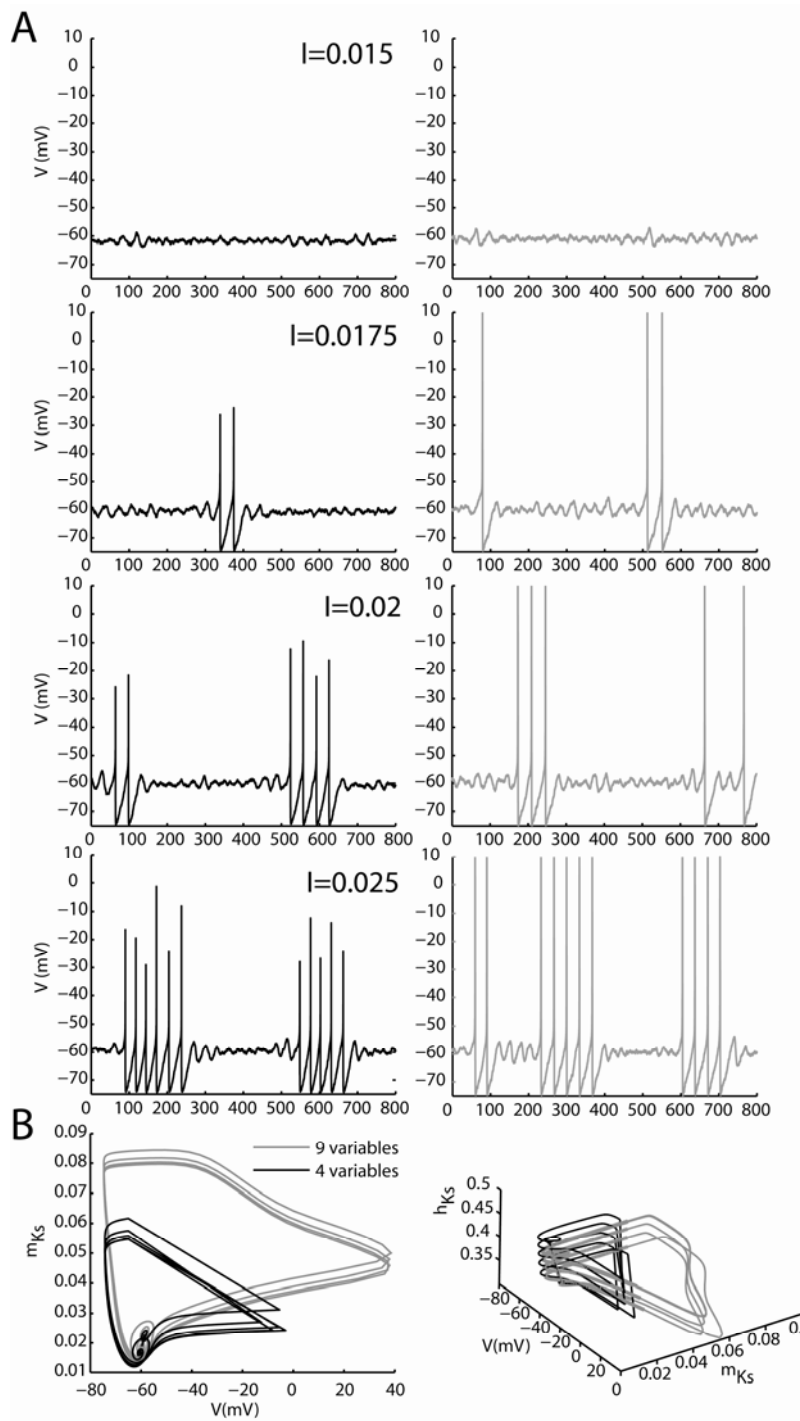
Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

The ionic membrane conductances are given by $g_{Na}=500.10^{-3}kS/m^2$; $g_{NaP}=1.1.10^{-3} kS/m^2$; $g_{Ks}=310.10^{-3}kS/m^2$; $g_{KA}=100.10^{-3}kS/m^2$; $g_{Kf}=100.10^{-3}kS/m^2$. The leak conductance is $g_L=0.1e^{-3}kS/m^2$. We adjusted the global value of the product $m_{KA}.h_{KA}=0.004$ as an approximation of the average gating variable since the individual variations of m_{KA} and h_{KA} did not play any particular role in the regime of our study. The reverse ionic potential are $E_K=-70mV$, $E_{Na}=45mV$ and the membrane reverse potential is $E_L=-66.5mV$. The membrane capacitance C is $1\mu F/cm^2$.

Briefly V controls all the instantaneous dynamics of the cell; m_{Kf} controls the refractory period after the spike and by then the frequency response in high frequency regime, its time constant has been adjusted to keep the same input-frequency response; m_{Ks} controls the resonant properties of the membrane potential (Fourcaud-Trocme et al., 2006) and h_{Ks} controls the bursting phenomenon. The input resistances of both neurons (Bathellier's one and ours) were checked to be consistent (R_{input} around $1.5\Omega.m^2$) with experimental measure (reported as $115 M\Omega$ (Cang and Isaacson, 2003) (taking into account the membrane area of the soma $5.10^3\mu m^2$ (Davison et al., 2000)). The voltage response is plotted for various current for both neurons (Bathellier's one and ours) as well as their trajectories in the phase space (**Fig.2**). The current-frequency response for spike and subthreshold oscillation were similar. Finally, the eigenvalues were represented for the subthreshold regime of both neurons (**Fig.3**). The phase resetting curves of the two neurons were compared (**Fig.4**). The frequency responses were also compared (**Fig.5**)

To make sure the reduced model captures response properties, we also simulated and compared model responses using the original model.

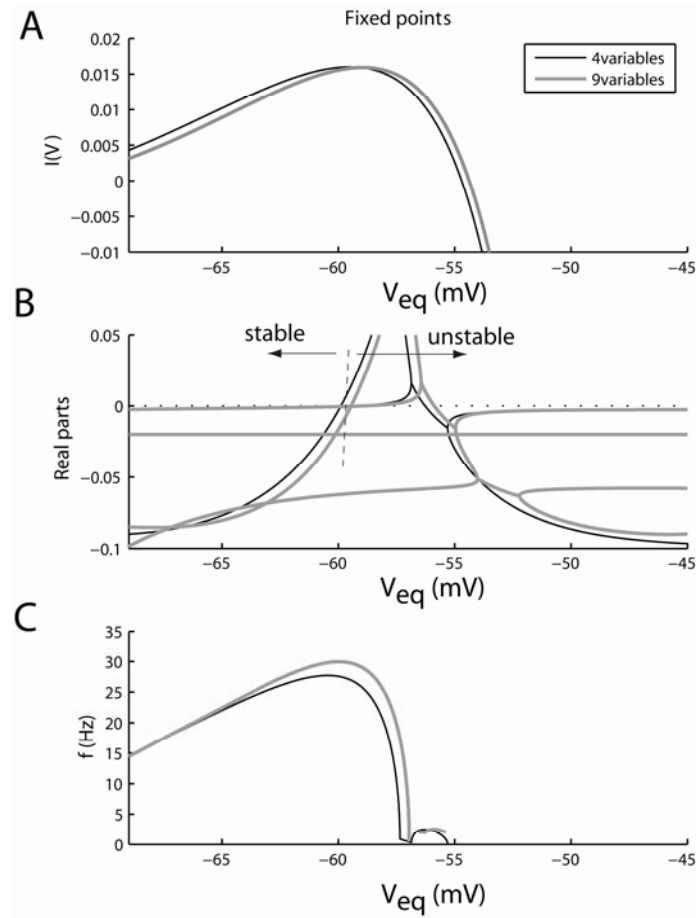
Figure 2: Voltage traces for our 4-variable model (black) and the 9-variable model (grey).



A) Voltage plot during 800ms of current stimulation with (0.015, 0.0175, 0.02, 0.025 A/m²) for the 4-variable neuron (left) and the 9-variable neuron (right).

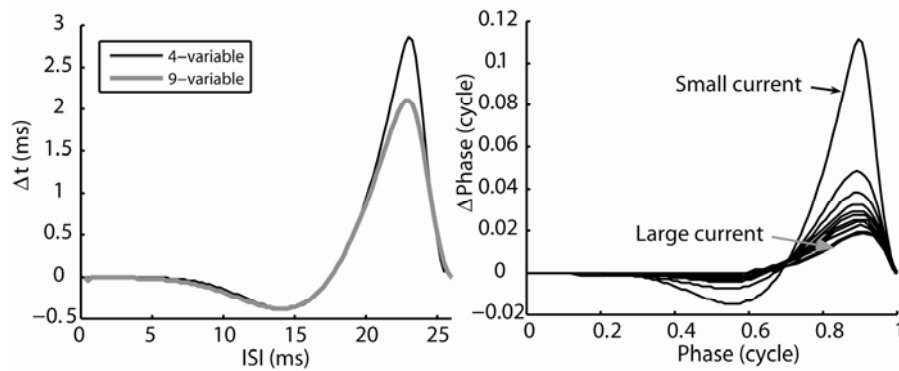
B) Trajectories in the phase space (**left:** (V, m_{Ks}), **right:** (V, m_{Ks}, h_{Ks})) during bursts induced by a 0.02A/m²-current injection. The trajectories are not exactly similar but very close.

Figure 3: Linear analysis at Fixed Point for the 4-variable (black) and the 9-variable (grey) model describe the subthreshold system.



- A)** The current necessary I to maintain the neuron in a fixed point state (membrane voltage V), is plotted for both neuron models. They almost overlap (with less than 1mV of imprecision).
- B)** The real parts of the eigenvalues of the system were represented at each fixed point. The voltage at which the system goes from stable (negative real parts) to unstable (positive real parts) real parts (dashed vertical line) are very close for both neurons. Real parts at other voltages indicate that the system converges to or diverges from the fixed points with similar slope in both neurons;
- C)** The frequencies f in Hz derived from the eigenvalues imaginary parts suggest that under threshold both neurons have similar dynamics around the resting potential (fixed point V).

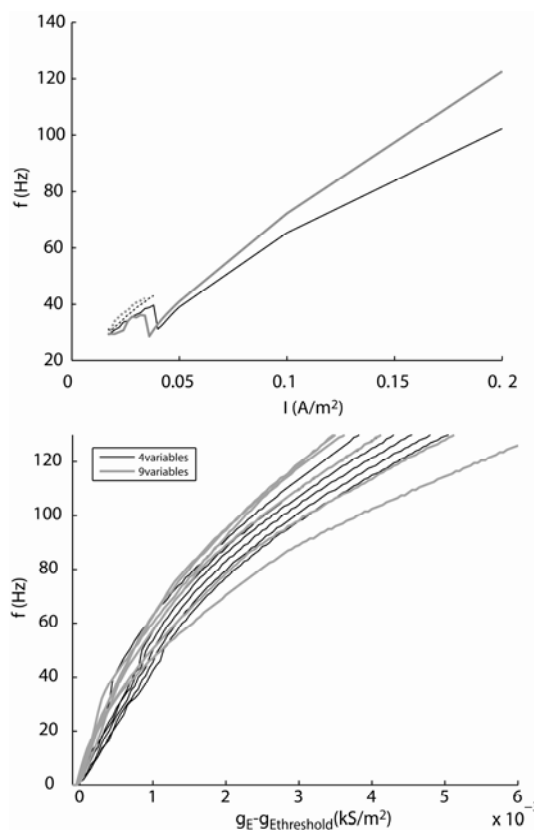
Figure 4: Phase response curves of MC models for the 4-variable (black) and the 9-variable (grey) model describe the dynamics during spiking.



Left) Spike delay induced by a small negative voltage deviation from the limit cycle of the MC models firing at 40Hz. The negative part indicates that the spike time might be advanced when the MC received a weak inhibitory synaptic input phased around 14ms.

Right) Normalized PRCs for various levels of MC stimulation in the 4-variable model. The negative parts tend to shrink indicating that at high frequency the suprathreshold resonance tend to disappear.

Figure 5: Frequency responses to excitatory inputs for the 4-variable (black) and 9-variable (grey) model



Top: MC frequency in response to current injection. Dashed lines are the subthreshold frequency when there is a bursting regime. Continuous lines are the firing frequency (intra-burst when bursting for low current).

Bottom: Frequency responses for various levels of balanced excitatory-inhibitory conductances (g_E and g_I respectively) as a function of the excitatory conductance above threshold ($g_E - g_{E \text{ threshold}}$). g_I goes from 0 to 0.1 kS/m^2 .

Synaptic input

Numerous papers mentioned that MCs receive slow, asynchronous, barrage of IPSP (Schoppa et al., 1998; Egger et al., 2003; Schoppa, 2006), only Lagier and Colleagues, 2004 reported that during γ oscillation MCs receive also a weak phased inhibition. The preferential phase of this oscillatory inhibition was estimated to $359 \pm 9^\circ$ of the LFP oscillation and was statistically highly significant ($p < 10^{-8}$ with the Rayleigh test (Lagier et al., 2004)). This data appears as a fundamental parameter in our model. In the simulation, we considered that on average MCs could receive an oscillating inhibitory conductance.

From these studies, the synaptic current driving the neuron was then assessed by I_{syn} in eq.10.

$$I_{syn} = (g_E + g_{Es} \cdot \eta_E(t)) \cdot (V - E_E) + (g_I + g_{Is} \eta_I(t) + g_{Io} \cdot \sin(\omega t)) \cdot (V - E_I) \quad (10)$$

g_E/g_I are the constant excitatory/inhibitory conductances, g_{Es}/g_{Is} are the conductance amplitudes of white noise η_E/η_I . g_{Io} is the oscillating inhibitory conductance. $E_E=0mV$ and $E_I=-70mV$ are the reversal potentials of the excitatory and inhibitory synapses corresponding roughly to the AMPA/NMDA receptor reversal potential and to the GABA_A receptor reversal potential.

The net inhibitory synaptic conductance evoked in single MC by granule cell GABA release has been estimated around few nS from in vitro studies (Schoppa et al., 1998; Schoppa, 2006) and around few μS from theoretical summation of all the synaptic conductances received by one MC from GC. Some conductances varying from $0.01S/m^2$ (when few conductances are active) up to $10S/m^2$ (when all are considered) were considered. In our simulations, we used g_I values ranging over $0-0.04S/m^2$ and g_{Io} over $0-0.006S/m^2$.

The amplitude of the noise g_{Is} was chosen equal to 30% of g_I as an assumption from how noise can affect spike timing. The excitatory conductances lack experimental estimation; then we used ranges of g_E allowing frequencies up to 200Hz as observed in vivo. This led to consider g_E from 0 to $0.018 S/m^2$ and g_{Es} to 30% of this value.

Simulations

Each simulated spike train was recorded after 1 second of stationary stimulation in the particular conditions of interest in order to reach values of a dynamical state (stable attractor or the limit cycle) and avoid transitory effects which were not studied here. The MC intrinsic frequency measurement was done for the last 3 seconds of a 4-second stimulation. Such long stimulations were used so that estimation was independent of intra-burst frequency.

All programs, routines and simulations were written and implemented with Matlab7.0 (Mathworks) with Euler method for integration in simulations (time step of 0.02ms by default).

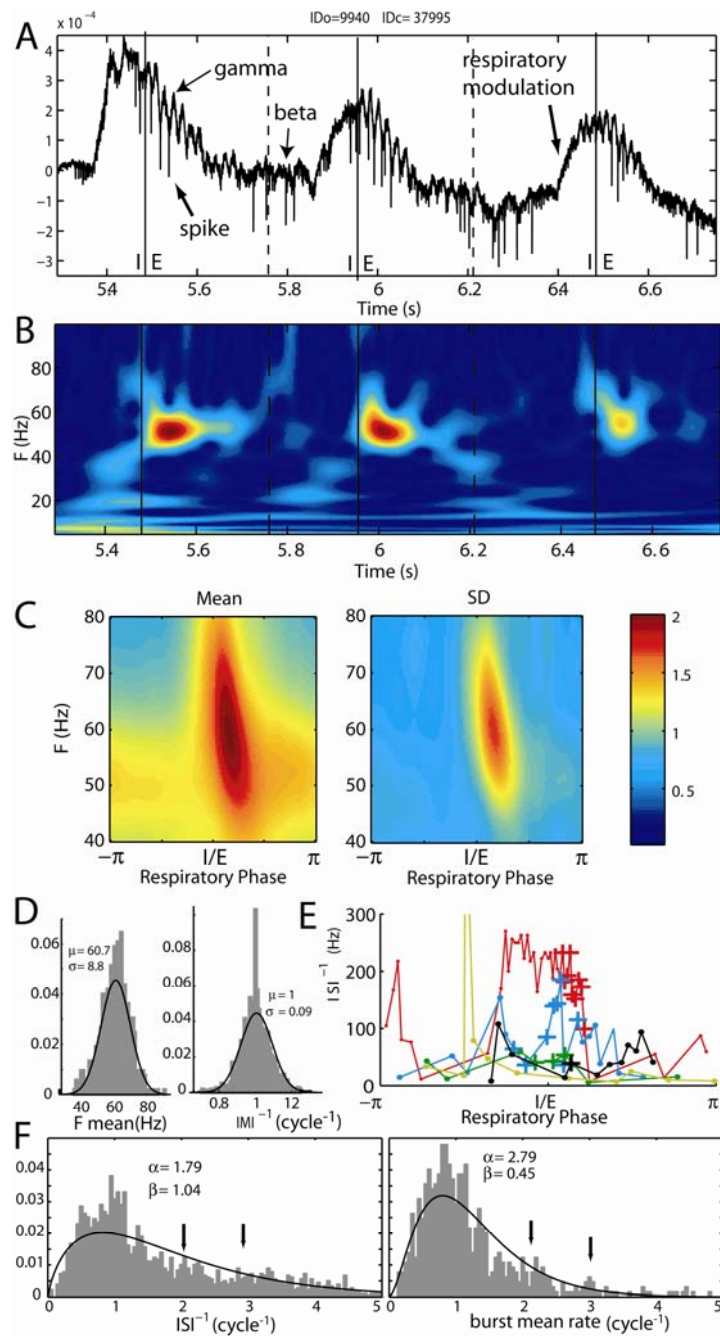
Results

Experimental observation

γ LFP oscillations are recurrent and stable, firing rate is highly variable

In anesthetized conditions, odorant stimulation elicits LFP oscillations and spiking activities in the MC layer (**Fig.6A**, raw signal). The corresponding time-frequency representation (TFR) unraveled three bands of oscillation: theta (around 2Hz), beta (around 15Hz) and γ (around 60Hz) ranges. In this study, we focused on LFP γ bursts because they appear as the most temporally structured electrophysiological patterns evoked by odorant stimulation and correspond also to a maximum in the MC population spiking activity. Indeed, γ bursts occur recurrently at each respiratory cycle (RC) around the inspiration/expiration (I/E) transition (Buonviso et al., 2003) (as shown on **Fig.6B**), whatever the odorant stimulus while beta bursts characteristics depend on the molecular features of the odor (Cenier et al., submitted). Moreover, γ oscillations frequencies position were remarkably stable between odors, centered on I/E transition (see the mean and SD of TFR along a RC in **Fig.6C**). The mean frequency of γ burst was 60.7Hz with little variation (SD=8.8Hz) (**Fig.6D** left). In addition to the inter-burst stability, the instantaneous frequencies within individual bursts were also remarkably stable (CV of the $(\text{IMI}^{-1}) < 0.1$) (**Fig.6D** right). Quite the opposite, MC instantaneous frequencies exhibited a high variability i) intra-individually, between different epochs of the respiratory cycle and between odors, ii) inter-individually between units simultaneously recorded. As examples, **Fig. 6E** represents the courses of instantaneous frequencies of 6 cells responding to the same odor during the period of a respiratory cycle. These examples show the MC activities as highly modulated and noisy during the RCs, as previously described (Buonviso et al., 1992; Chaput et al., 1992; Lestienne et al., 1999).

Figure 6: Unit activities and LFP γ oscillation frequencies have same mean but very different SD.



A) The raw signal recorded in the MC layer is plotted along 3 RC during odorant stimulation. Continuous lines: I/E transitions, dashed lines: E/I transitions. Oscillations in the γ and β ranges (see arrows) are transitory and recurrent at each RC. The respiratory modulation imposes large variation of the extracellular signal in the θ range. **B)** The TFR extracted from the raw signal exhibits energy maxima (light-blue to red) in the γ and sometimes in the β ranges (y-axis). **C)** The TFR map averaged over all RCs (from $-\pi$ to π , 0 is I/E transition) shows (left) a maximal energy around 60Hz and a peak centered on I/E transition. SD energy map (right) has similar variations. Color bar refers to the ratio of energy during stimulation and during spontaneous activity. **D) left)** The distribution of LFP γ -burst mean frequencies is centered on 60.7Hz with a SD of 8.8Hz (black line is the normal function fit). **right)** The normalized inverse IMI distribution (see method) (SD=0.09 cycle $^{-1}$). **E)** Instantaneous frequencies (in cycle $^{-1}$) along the RC (6 colors for 6 cells) may decrease (yellow), increase (red) or vary in complex ways. + occur during γ LFP oscillations. **F) left)** Instantaneous frequency distribution is represented for spike trains occurring during γ oscillations (bin 0.05, black line, γ function fit, $\alpha=1.76, \beta=1.04$). **right)** The distribution of the mean firing rate per burst of γ oscillation was centered around 1 spike.cycle $^{-1}$ (SpC) (γ function fit, $\alpha=2.79, \beta=0.45$). In both graphs note the small bumps around 2 and 3 SpC (arrows).

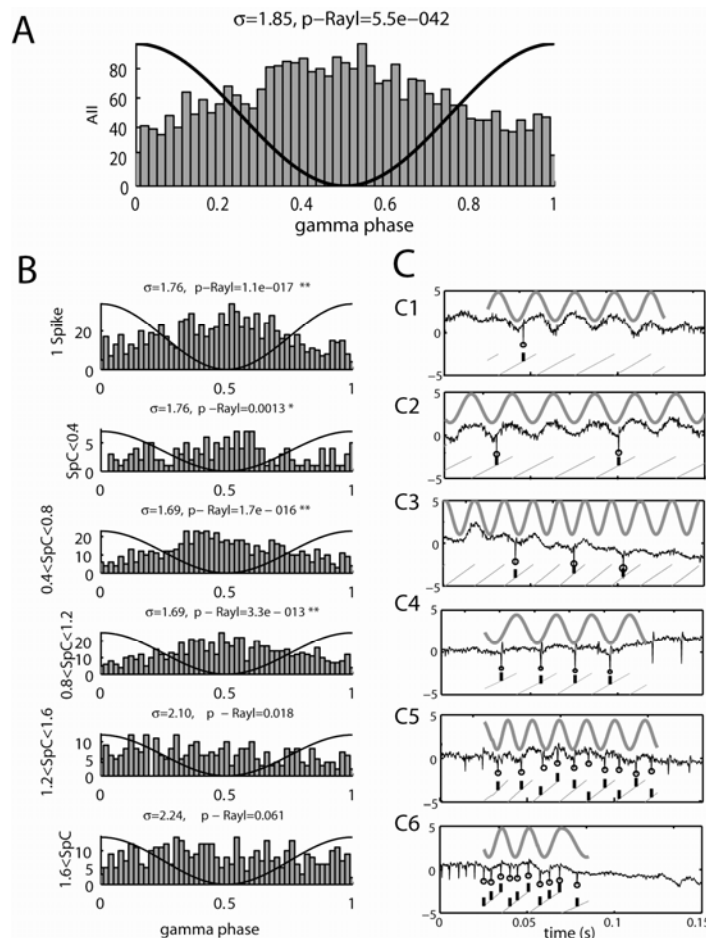
In order to better characterize MC discharge, we focused our attention on neuron discharge during LFP γ bursts. The distribution of instantaneous frequencies (ISI^{-1}) was found to be peaked around 1 spike per γ cycle (**Fig.6F** left). The averaged instantaneous frequency on each γ burst (shown in **Fig.6F** right) confirmed that the distributions of the firing rate were also variable and still centered on 1 spike per cycle. In addition, the lesser spreading of this distribution (gamma-function fitted $\beta=0.45$ vs. $\beta=1.04$) indicates that the instantaneous frequencies were more variables than spike train mean frequencies. Since spiking and LFP oscillations frequencies were in the same range, coupling between both activities could be expected. We tried to examine this issue in the following analyses.

Phase locking between unit activity and LFP oscillations

If LFP oscillation influences the MC activity, it should affect the phases of the spikes; therefore we studied their distribution relative to the γ oscillations. Spike phases extracted from all odor-evoked γ bursts were revealed weakly locked around the 0.5 cycle phase of the LFP (with a circular variance of 0.29 and a significant phased distribution $P<0.001$, Rayleigh non-uniformity test) (**Fig.7A**). Although phase-locking seemed weak at the population level, sorting the spike trains as a function of their firing rate (in Spike per Cycle) gave some alternative results. In **Fig.7B**, the spike phase distributions were plotted separately for trains having 0SpC (corresponding to a single-spike train) and for trains with 0-0.4SpC, 0.4-0.8SpC, 0.8-1.2SpC, 1.2-1.6SpC and >1.6 SpC. This unraveled that spikes issued from trains with <1 or around 1 SpC were better locked (a lower circular deviation) than those issued from trains with higher frequencies, particularly trains with more than 1.2 SpC (see statistical value directly on **Fig.7B**).

Looking at individual spike trains on raw signal (**Fig.7C**), we noticed some particular configurations of spikes-LFP phase-coupling. Spike trains with 0.5 SpC (**Fig.7C1, C2, C3**) as well as train with ~ 1 SpC (**Fig.7C4**) had often stable phase regarding of the LFP oscillation. Conversely, spike trains with more than 1SpC (**Fig.2C5, C6**) exhibited very variable or multiple phases on the oscillation. This relation between spike phase-locking and MC frequency raised the possibility that some MC populations could segregate according to degree of locking and to their firing rate resulting in phase-locked spike trains. We examined phase trains under this scope.

Figure 7: Frequency dependence of spike phase distribution during LFP γ oscillation.



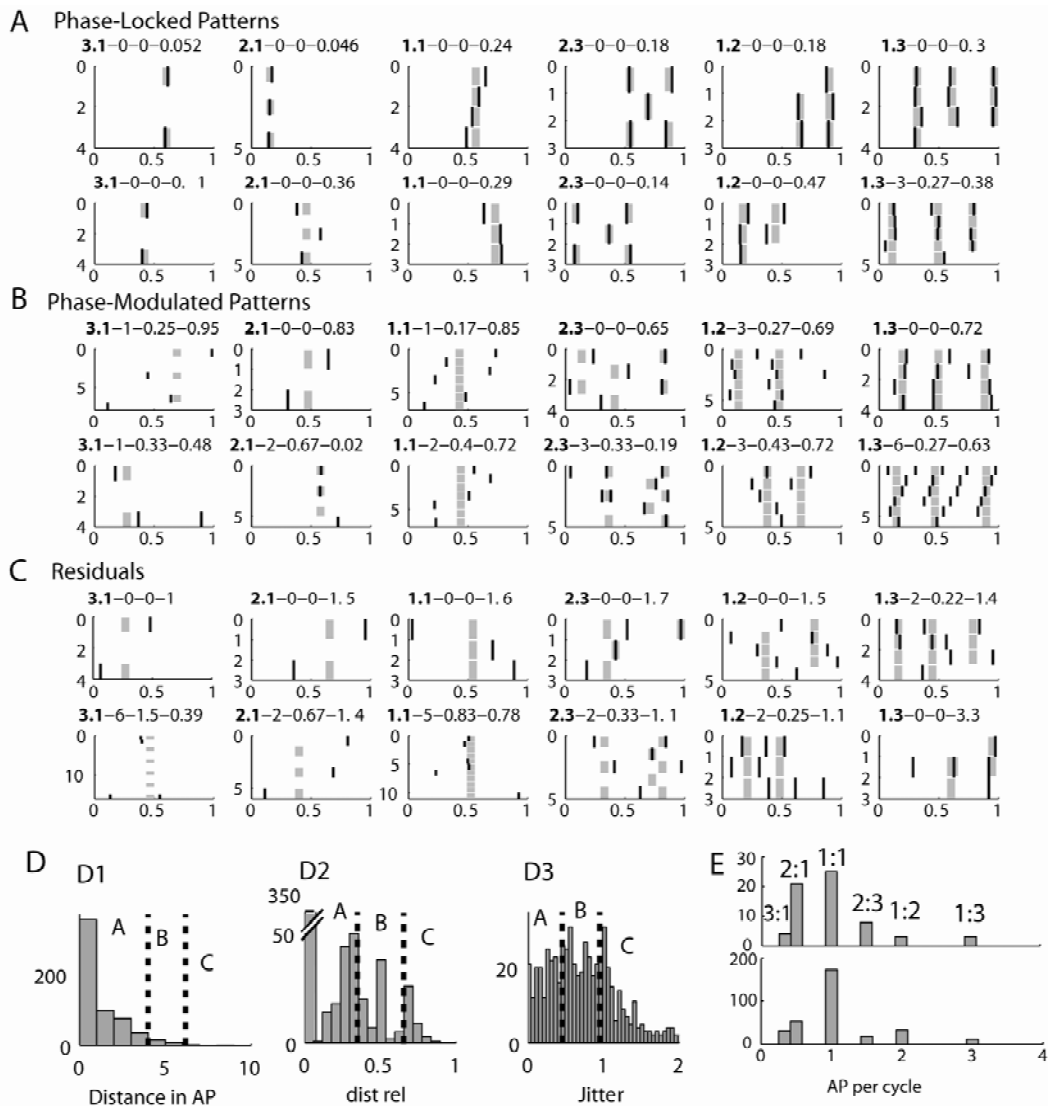
A) Spike phase distribution (phase bin=0.02) for all spikes during γ oscillation (black line). The coupling strength is weak (mean=0.47, $r=0.18$, circular deviation=1.85, and significant (Rayleigh-test, $p\sim 10^{-42}$)). **B)** Spike phase distribution according to mean spike rate (see y-label). (* and ** indicate the degree of significance $p<0.01$ resp. $p<0.001$ for a non homogeneous distribution). Phase means are respectively 0.49, 0.47, 0.46 and 0.51 for the phase distributions with $p<0.01$. **C)** Examples of trains, each one is part of the corresponding histogram in B). *Black trace*: raw signal; *black circles*: spikes; *grey sinusoid*: extracted LFP oscillation; *grey lines*: LFP phases, *black ticks* spike phases.

Phase-locked spike trains emerge during γ oscillations

In each of the 6 categories of phase-locked patterns detected in our recordings (see methods) (i.e. 3:1, 2:1, 1:1, 2:3, 1:2, 1:3), two examples from each phase-locked pattern category and their associated theoretical patterns were illustrated in **Fig.8A**. Each plot represents the phases of spike trains during a γ burst (black dashes), superimposed on the closest theoretical pattern (grey dashes) in terms of distance and jitter. Phase-modulated patterns, i.e. extracted using "loose conditions", were represented in **Fig.8B**. Finally, some residual trains were exemplified in **Fig.8C**. The classification was based on domains of distribution of - 1) the absolute distances (**Fig.8D1**) - 2) the relative distances (**Fig.8D2**) and 3) the jitters of all experimental phase train to the closest patterns (**Fig.8D3**). From 650 spike trains extracted, 64 trains were considered as patterns when using a tight constraint (Dist. abs.<4, Dist. Rel.<0.33, and

jitter<0.5, train length must cover >3cycles) representing 10% of the trains. Phase-modulated patterns (Dist. Abs.<6, Dist. Rel.<0.66 and jitter<1) represented about 55% of the trains. The proportion of each pattern type was represented for the two types of constraints (“tight” on top and “loose” at bottom) in **Fig.8E**. This showed there were some majorities of 1:1 patterns and 2:1 patterns when tight constraints were applied whereas there was only a majority of 1:1 patterns for loose constraints of selection. The robustness of 2:1 pattern to the tight constraints of selection compared to 1:1 pattern suggests that such patterns tend to get locked more easily during the γ oscillation than 1:1 patterns.

Figure 8: Types of phase-locking.



A) Phase-locked spike trains. The phases (*x-axis*) of experimental spikes (*black ticks*) and the phase positions of the closest matching patterns (*grey ticks*) are represented along the successive γ cycles (*y-axis*) for the 6 types of observed patterns. Top of each plot: in bold the type of pattern; the absolute distance; the relative distance; the jitter of phase. This category ($D < 4$, $d < 0.33$ and $\hat{\sigma}_{jitter} < 0.5$) is about 10% of all spike trains. **B)** Phase-modulated spike trains satisfies ($D < 6$, $d < 0.67$ and $\hat{\sigma}_{jitter} < 1$) is about 55% of all spike trains. **C)** Residual spike trains not fitting the precedent categories. **D)** Distribution of D (D1); d (D2), $\hat{\sigma}_{jitter}$ (D3) and the category limits (dashed lines). **E)** Distribution of phase-locked (*top*) and both phase-locked and phase-modulated (*bottom*) patterns.

These observations unraveled structures of the MC spike trains during γ oscillation and clearly brought arguments that some MCs could be locked to the oscillation for various firing rates.

To test the specificity of cell entrainment by LFP oscillations, we checked the influence of γ episodes on the instantaneous frequencies. **Fig.9 (A1-6)** represents the instantaneous

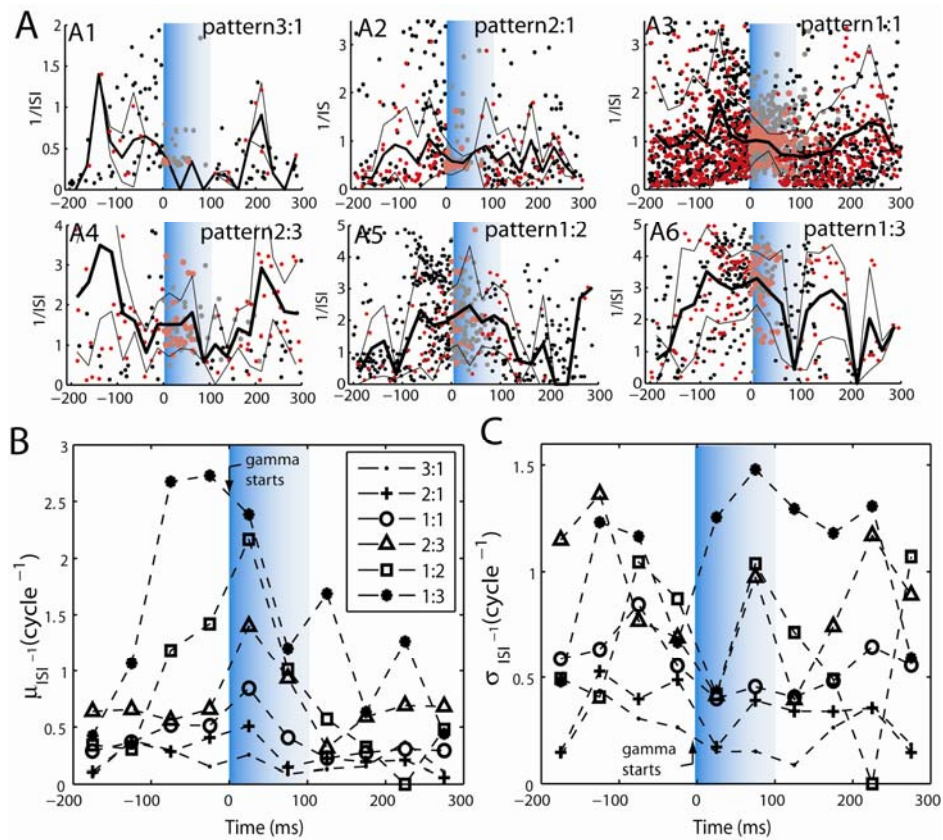
frequencies along the RC for each of the firing sequences sorted according to their belonging to the 6-pattern categories. This representation unraveled that discharges characterized by stable instantaneous frequencies ($1/ISI$) during γ episodes had some highly variable frequencies before and also after the γ oscillation (for phase-locked trains (red) as well as for phase-modulated trains (black)). Hence, the regular discharges observed for these patterns seemed due to a specific process occurring during γ oscillation. Conversely, $1/ISI$ of 1:3 patterns exhibited a lesser variability cutoff between “before” and “during” γ oscillations, suggesting that the regularity could be intrinsic to MC discharge and not due to the oscillation.

To go further in the frequency analysis, the mean of instantaneous frequency of the neurons having a particular locking phase-locked pattern (**Fig.9B and C**) during γ oscillations were shown to be related to the mean instantaneous frequencies before the γ oscillation (**Fig.9B**). Indeed, cells with a low instantaneous frequencies before γ bursts tended to adopt a pattern with fewer spikes per cycle (like 2:1, 3:1, 1:1); conversely, cells with a high frequency before the γ oscillation tended to adopt a pattern with many spikes per cycle (3:2, 2:1, 3:1) (the curves of firing rates ranked by category almost never cross each other from 200ms before the γ oscillation start to 100ms after the γ oscillation starts). Meanwhile these frequencies were not constant along the whole length of the RC and tended to be maximal during γ oscillation. However, this suggested that the firing rate was not induced by the oscillation but only stabilized. In addition, whatever the patterns of the spike trains, the instantaneous frequency deviation decreased just after the γ oscillation started (**Fig.9C**).

Therefore the oscillation seemed able to stabilize MC discharge in addition to lock the spike phase to the oscillation in accordance to the intrinsic frequencies of MCs outside γ bursts.

These intertwined relation between unit activities and LFP oscillations under the scope of phase-locking focused on the particular question of reciprocal entrainment mechanisms between MC and LFP oscillations. We addressed this problem here by looking at how LFP could entrain MC activities through synaptic activities in a biophysical model.

Figure 9: Firing rate control during γ .



A) Instantaneous frequencies were plotted from 200ms before- to 300ms after the beginning ($t=0$) of the γ burst (blue zone). For each pattern (top right of the plot), red and black dots are ISI^{-1} of phase-locked and phase-modulated category trains respectively. *Black line*: mean ISI^{-1} in 50ms time bin; *thin line*: the mean \pm SD. **B)** ISI averaged on 50ms time-bins shows that the pattern frequency is related to the frequency before the γ (see legends for symbol-pattern correspondence). **C)** SD of ISI^{-1} for the same binning as in B) shows a clear cut-off decrease just after the γ oscillation started for all patterns except 1:3 pattern plain dots.

Exploration of the underlying mechanisms through model simulations

Patterns may result from entrainment by an oscillatory input

The correlation existing between LFP oscillations and spiking patterns did presume neither the biophysical causes nor the physical mechanisms of the interactions in the network that were able to entrain the phase-locked patterns. Based on in vitro experimental results by (Lagier et al., 2004) (see Lagier et al., fig.5G), we hypothesized that during LFP γ oscillation, MC could receive a global level of inhibition (fixed to $g_I=0.02$ kS/m²) corresponding to a tonic activation of GABA receptors on which is superimposed a phasic inhibition at γ frequency. We tested how the frequency response to an excitatory conductance was

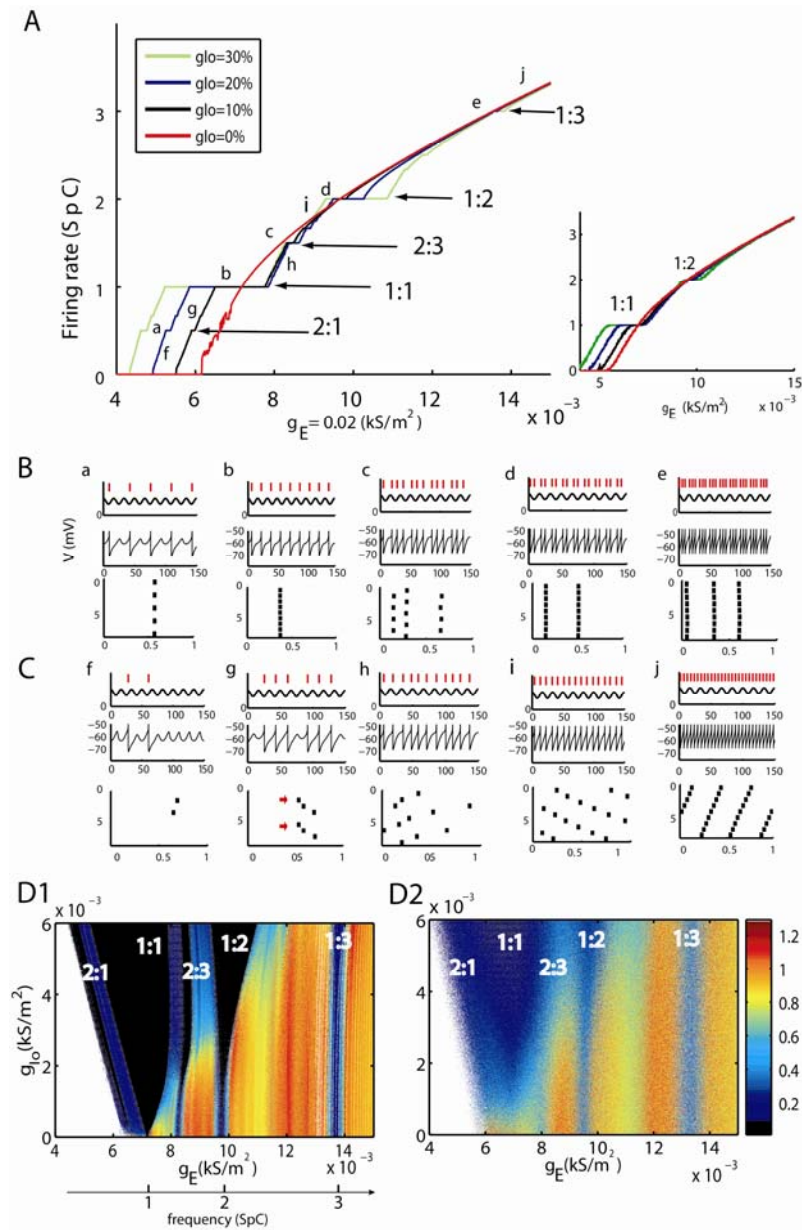
influenced by an inhibitory sinusoidal conductance oscillating at 60Hz (**Fig.10A**, left). This inhibitory conductance was set to 0%, 10%, 20% or 30% (i.e. $g_{i0}=0$, $g_{i0}=0.002$, $g_{i0}=0.004$ or $g_{i0}=0.006\text{kS/m}^2$ respectively) of the global inhibitory conductances g_i . As shown by the different plateaus on the curves (**Fig.10A**), intervention of such an inhibitory conductance led to firing rate stabilization. This is true for all patterns (see arrows) but it is particularly obvious (broadest conductance span) for 1:1 patterns. The larger the oscillation amplitude, the wider the stabilized plateau was. Interestingly, the inhibitory oscillation tended to increase firing rate and even to evoke a firing from a silent cell without oscillation (see on fig5A how from lower part of the red curve, the firing rate was increased in upper curves when oscillation amplitude increases). In noisy conditions, the conductance-frequency response shape was partly preserved but plateaus 2:1, 2:3 and 1:3 disappeared (**Fig.10A**, right).

In **Fig.10B** are shown examples of trains occurring during each excitatory ranges of firing stabilization mentioned in A (referred as “a” to “e”). For each example, the voltage and the phases of spikes were represented showing implicitly that the mode-locked activity was possible in this model of MC. The relatively good reproduction of experimentally observation (compare experimental (in **Fig.10A**) to simulated (in **Fig.10B**) spike trains) suggested that MC could effectively be driven by an oscillatory input during γ oscillation. In parallel, some spike trains extracted from non-plateau parts of the firing rate response curve (referred as “f” to “j”) were represented in **Fig.10C**. Although the phase was variable in comparison to plateau parts, the phases of train “f” and “g” were stable from one burst to the next.

In order to visualize to what extent the oscillation amplitude could lock the phase of spikes during γ oscillation, the phase jitter map was represented for the same range of excitatory conductances as before with an oscillating inhibitory conductance varying continuously from 0 to 30% of the total inhibitory conductance (**Fig.10D1**). The 1:1 tongue (indicated directly on graph) was the widest; the 1:2 was the second widest. Note that the higher the oscillation amplitude, the wider the tongues 1:1 and 1:2 were. These tongues were partly preserved in noisy conditions (**Fig.10D2**) but tended to shrink and disappear for low levels of inhibitory oscillation.

As a consequence, when the oscillation amplitude tends to increase (as it is hypothesized during the γ bursts experimentally recorded), more cells might be entrained by the oscillation although their intrinsic frequency might be far from the frequency imposed by the entrainment.

Figure 10: Entrainment of a MC model by a 60Hz oscillation controls firing rate and phase jitter.

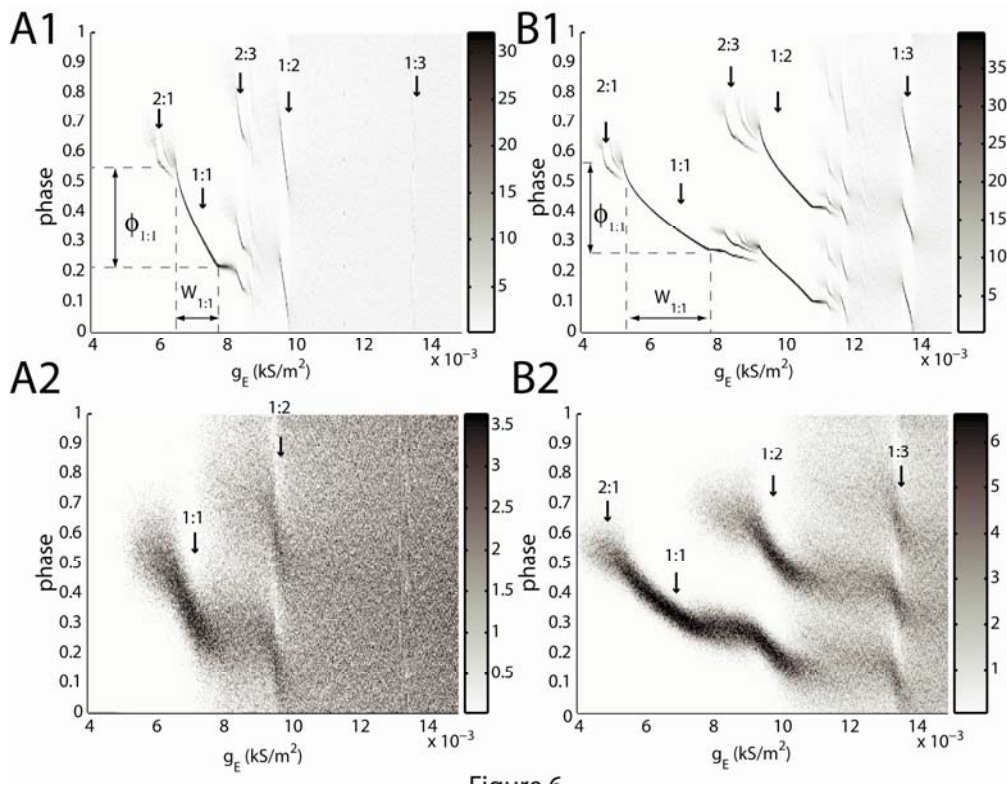


A) The firing rate (y-axis) of the MC model is plotted (red) in SpC units of a 60Hz oscillation as a function of the excitatory conductance g_E (x-axis) while the cell is submitted to a constant inhibitory conductance $g_i=0.02\text{kS/m}^2$. The firing rate was measured for 3 inhibitory oscillatory conductances (g_{Io}) 10% (black), 20% (blue), 30% (green). Plateaus appear around 0.5 SpC (a), 1SpC (b), 1.5SpC (c), 2SpC (d) and 3 SpC (e) (see arrows). **B)** Spike trains extracted from the plateau parts of the curves (see a,b,c,d,e for correspondence) (red ticks: spikes; black sine wave: imposed oscillation; black trace: V_m ; black ticks: spike phases for 9 successive cycles). **C)** Spike trains extracted from the non-plateau parts of the curve (f,g,h,i,j). Note the phase drift of spikes. **D)** Phase jitter map according to g_E (x-axis) and g_{Io} (y-axis). **D1)** Without noise, null-jitter zones (black zones) correspond to tongues 2:1, 1:1, 2:3, 1:2, 1:3 (indicated on map). Colored zones represent the regime of non-locked spike trains (see color bar). Increasing g_{Io} tends to increase the tongue width. Tongues start for $g_{Io}=0$ the above the 1, 1.5, 2 and 3SpC intrinsic firing rate (x-axis below). **D2)** Noisy conditions tend to decrease a perfect phase-locking but preserve tongue structures.

In order to understand the origin of the inter- and intra-pattern phase variability, we represented the phase variations according to the driving excitatory conductances for two

levels of inhibitory conductances (10%, **Fig.11A**, and 30%, **Fig.11B**). In noiseless conditions (**Fig.11A1** and **B1**), the 1:1-tongue phases continuously varied from 0.5 to 0.2 as the excitatory conductance increased. We could notice that the range of possible phases for each tongue (noted $\Phi_{q:p}$ for the tongue q:p) was not much affected by the oscillation amplitude ($\Phi_{1:1}=0.3$ in **Fig.11A1** $\Phi_{1:1}=0.36$ in **Fig.11B1**) whereas the conductance range for which the MC was entrained (noted $W_{q:p}$) was increased by the oscillation amplitude ($W_{1:1}$ goes from 1.21 to 2.53kS/m² corresponding to the increase of plateau part of **Fig.10A**). Phase-locking was robust to noise since the phase distribution persisted although less markedly for high levels of noise (**Fig.11A1** and **A2**). The model supported the experimental observation that MC could be phase-locked at various frequencies and in noisy conditions.

Figure 11: Phases distribution in model for constant g_{i0} .



Spike phase (y-axis) density is plotted (see grey scale bar) as function of g_E (x-axis). **A1**) For a 10% oscillatory inhibition ($g_{i0}=0.002\text{kS/m}^2$, $g_i=0.02\text{kS/m}^2$), the neuron exhibits clear (dark spots) preferential phases (see arrows indicating tongues q:p). Tongue 1:1 spikes spread in an angle width $\Phi_{1:1}=0.36$ while neuron is driven by g_E ranges $W_{1:1}=1.21 \cdot 10^{-3}\text{kS/m}^2$ (see horizontal arrows). **A2**) Noisy conditions (same levels of inhibition as in A1) yield in scattering of phases around tongues phases. **B1**) Increasing the inhibitory amplitude to 30%- $g_{i0}=0.006\text{kS/m}^2$ yield in an increased $W_{1:1}(=2.53 \cdot 10^{-3}\text{kS/m}^2)$ and stable $\Phi_{1:1}(=0.3)$. **B2**) Noisy conditions scatter the phase but “1:1”, “1:2” and “1:3” phase tongue structures (see arrows) are better preserved than in A2.

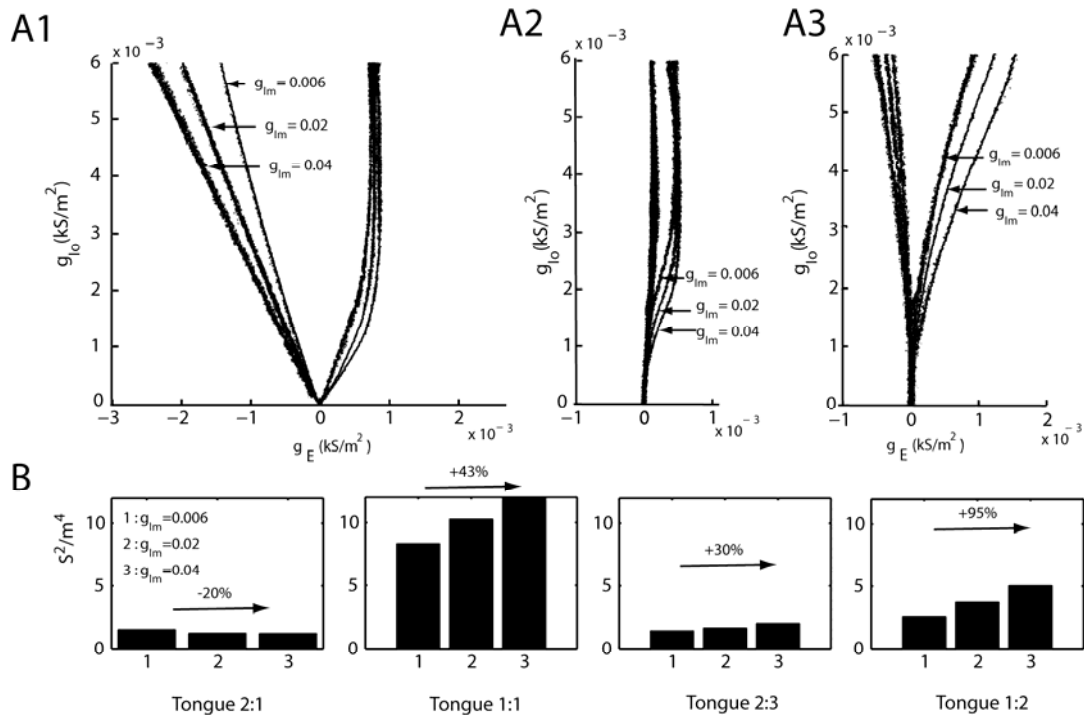
Entrainment is controlled by the level of conductance

Because the olfactory bulb network is submitted to various inhibitory controls namely due to recurrent inhibition, lateral and centrifugal control, we wondered whether the inhibition level could affect entrainment properties of MCs. We explored this possibility by analyzing the tongue shapes, widths and surfaces in the g_E - g_{I_0} coordinates for various levels of inhibitory conductance in realistic ranges (see estimation in methods) from low to high inhibitory conductances $g_I=0.006, 0.02, 0.04$ kS/m² respectively.

The tongues 1:1, 2:3 and 1:2 gained width when the global level of inhibition increased (**Fig.12A**). The representation of tongue surface in the g_E - g_{I_0} plane for the three levels of inhibitory conductances showed that the tongue 1:2 had the greatest expansion (+95%), while the tongue 1:1 gained 45% in surface (**Fig.12B**). Only the tongue 2:1 was reduced in surface by 20% when the level of inhibition increased. In comparison to experiments (see the high proportion of experimental phase-locked patterns 2:1 in **Fig.8E top**), it is contrasting that the tongue 1:2 did not take a larger place in our model. An unexplored issue relative to inhibitory noise could be addressed as well as it was suggested for phase prediction of the model.

These results tended to show that high levels of inhibitory control (g_I) associated with high levels of excitatory conductance (g_E) might allow a better entrainment by oscillating inputs.

Figure 12: Higher levels of background inhibition help MC model locking.



A1) Tongue-1:1 edges are represented for various levels of g_I (0.006, 0.02, 0.04 kS/m²). g_E values corresponding to tongues edges were all centered on g_E for which the tongue starts (g_{I0} null). The tongue widens while the level of inhibition increases (see arrows for g_I -tongue correspondences). The tendency is similar for the tongue 2:3 (**A2**) and tongue 1:2 (**A3**). Note that the tongue 1:1 is the only able to grow for low levels of inhibition ($g_{I0} < 1.10^{-3}$ kS/m²). **B)** Histograms of the tongue surface in the g_E - g_{I0} plane were represented for the tongues and the three level of g_I . 2:1-tongue surface decreases slightly (-20%, see arrows) when the background inhibition (g_I) increase (x-axis). Those of 1:1-tongue, 3:2-tongue and 2:1 grow by 43%, by 30% and by 95% respectively.

Entrainment depends on oscillation frequency

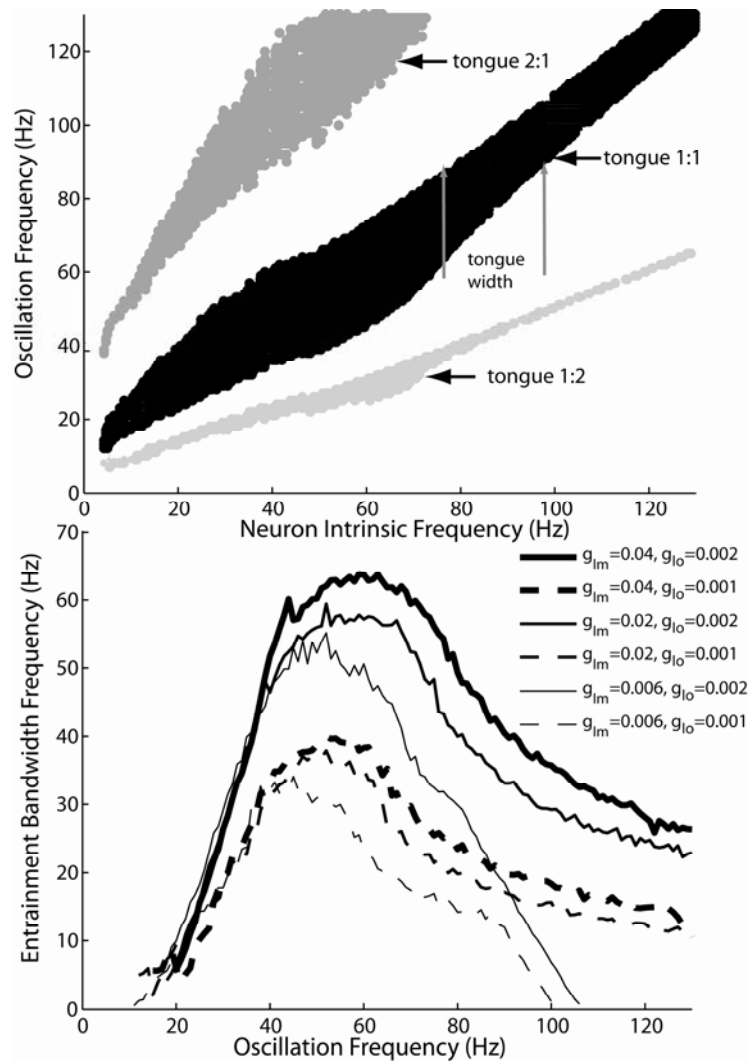
The stability of γ LFP oscillation at 60Hz in our recordings pointed out the question of whether there could be a stabilizing process at this particular frequency. To this end, the oscillatory inhibitory conductance frequency (f_{I0}) was varied from 5Hz to 130Hz and the phase-locked responses detected. Instead of representing the g_E ranges for which the MC was entrained (like in fig 5 to 7), we used the output MC intrinsic frequency (f) response to these g_E ranges as the basis for the entrainment measure. Phase-locking in the f_{I0} - f plane, was represented for tongue 2:1, 1:1, 1:2 (with $g_I = 0.006$ kS/m², $g_{I0} = 0.001$ kS/m² as inhibitory conditions). The phase-locking 1:1 (**Fig.13A** black) showed that MC model could be entrained at any frequency of oscillation f_{I0} tested, at the conditions that the MC model intrinsic frequency f was not too far from f_{I0} (null detuning is the $y=x$ line). Most importantly for f_{I0} frequencies around 60Hz (**Fig.13A**, y-axis), the oscillation was able to entrain a larger ranges of intrinsic frequencies (f_{I0} from ~ 35 Hz to 65Hz, see x-axis, bandwidth ~ 30 Hz) compared to higher extrinsic frequencies (> 70 Hz) or lower (< 40 Hz) extrinsic frequencies for

which the bandwidth is much smaller. For the tongue 2:1 and 1:2 respectively, the optimal frequencies for a maximal entrainment were around 30Hz and 120Hz respectively, corresponding to the MC intrinsic frequency f_{i_0} close to 60Hz in both cases.

The bandwidth of entrainment has been represented as a function of f_{i_0} from 5 to 130Hz (**Fig.13B**) and for various levels of global inhibition and oscillation amplitude. The peaks of entrainment (maximal bandwidth) are in the γ ranges. We also saw that increasing the level of background of inhibition g_I tended to shift the f_{i_0} peak from 40Hz to 60Hz in addition to increase the entrainment bandwidth from 30Hz to 40Hz. The influence of the background inhibition seemed similar for higher level of oscillation amplitude ($g_{i_0}=0.002\text{kS/m}^2$) (see legend).

The main observation consists in the existence of a maximal entrainment for γ ranges frequencies that could give rise to stable oscillations in network. Indeed MC entrained at this frequency, may contribute to the network frequency more efficiently than MCs at other frequencies by entraining more cells. The synaptic aspects of the stabilization mechanism at this frequency are addressed in the discussion.

Figure 13: γ frequencies are optimal for MC model entrainment.



A) Phase-locked zones were represented for the tongue 2:1 (dark grey), 1:1 (black) and 1:2 (light grey) for intrinsic ($g_{io}=0$) MC frequency (x-axis) and the frequency of the oscillation (f_{io}) (y-axis) ($g_I=0.006\text{kS/m}^2$, $g_{io}=0.001\text{kS/m}^2$). The tongue 1:1 is wider between $f_{io}=40\text{Hz}$ and $f_{io}=60\text{Hz}$ and narrower for smaller or larger f_{io} (y-axis). The tongue 1:2 (light grey) is the widest around a 25Hz range extrinsic oscillation. **B)** 1:1-tongues widths (indicated by arrows in A) are plotted as a function of f_{io} for various g_I levels (0.006, 0.02 and 0.04kS/m²) and two g_{io} levels (0.001 and 0.002kS/m²) (see legend). MC entrainment is maximal between 40 and 70Hz for any level of g_I and g_{io} . Entrainment peak tends to shift toward higher frequencies (drift to the right) for higher g_I levels.

Discussion:

Our experimental results showed that MCs could have spike trains locked to the 60-Hz γ LFP oscillations in specific patterns (**Fig.8**) with particular firing rates, in majority 1 spike per cycle. Furthermore MC frequencies are stabilized during γ oscillations (**Fig.9**).

The experimental results were highly consistent with simulated entrainment of a MC model by a small inhibitory 60Hz-sinusoidal conductance. The model exhibited similar phase-locked

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

patterns of entrainment, with a maximal entrainment for 1-spike-per-cycle patterns. The spike phase distribution from the model and experiments exhibited a similar phase-preference corresponding to the minimum of the inhibitory-conductance or LFP oscillation (**Fig.7** and **Fig.11**).

This model would favor a coherence of MC activity across various areas of the OB when γ oscillation occurs. The conditions for a MC to be entrained are i) a sufficient level of excitatory drive (i.e. the odor must belong to the chemical receptive field of the cell), ii) a sufficient balance of excitation and inhibition (correlated to the respiratory modulation) and iii) sufficiently phased IPSC distribution (modeled as the oscillatory amplitude).

The oscillating network activity (LFP oscillation) is shown to interact with precise MC activities. According to the experimental results, we cannot conclude on influence of one over the other or its inverse. Modeling brought the elements to say how the network governs MC activity through synaptic conductances. The counterpart of this relation, i.e. the influence of mitral units on LFP activities which remains to be described is discussed.

Model basis and biological mechanisms

Being acknowledged of recent MC membrane activity findings, the MC model was fitted in order to reproduce the quantitative and dynamical properties of MCs. This approach has been successful regarding to experimental data (Desmaisons et al., 1999; Balu et al., 2004; Lagier et al., 2004; Galan et al., 2005; Fourcaud-Trocme et al., 2006) and other models (Bathellier et al., 2006; Galan et al., 2006; Rubin and Cleland, 2006). The hypothesized synaptic mechanisms in the model relied on the fundamental observation made by (Lagier et al., 2004) who reported that a part of IPSPs received by MCs were phased relative to γ oscillations. This experimental observation certainly needs to be confirmed. However, other possible mechanisms can be found in the literature by which MCs membrane potentials could be under influences during γ LFP oscillations. A first possibility could be the synchronous inhibition resulting from GABA release from astrocytes observed by (Kozlov et al., 2006). A second possibility could be the MCs synchronous excitation from glutamate spillover on lateral dendrites (Isaacson, 1999; Salin et al., 2001). And a third possibility could be the direct influence of LFP electric field on membrane voltage (Parra and Bikson, 2004; Radman et al., 2007). Nevertheless the specific interactions between MCs and GCs seemed the most likely process occurring during γ oscillations due to functional and dynamical relevance of this network loop (Lledo and Lagier, 2006; Lagier et al., 2007).

Model predictions and experimental confirmations

Simulation results (**fig. 11 to 13**) provide predictions about some non-directly accessible electrophysiological properties. 1) The phase of MCs spikes relative to LFP oscillations are mostly distributed in the $\frac{1}{4}$ to $\frac{1}{2}$ part of the LFP cycle (**Fig.11**). This is partly confirmed by recordings performed for the OB by (Kashiwadani et al., 1999; Friedrich et al., 2004; Lagier et al., 2004) as well as by our experimental results which are more realistic for rat olfactory studies and for another structure like the antennal lobe by (Laurent et al., 1996). 2) Different levels of excitatory conductances were predicted to induce the slight phase lag (corresponding to about 5ms) between neurons observed in **Fig.11**. This is observed in the cross-correlograms presented by (Kashiwadani et al., 1999)(their Fig.5A) and could be achieved by a differential activation of glomeruli (Yokoi et al., 1995; Kashiwadani et al., 1999; Spors et al., 2006). Phase-locked spikes have also been described at different phase preference by (Friedrich et al., 2004) but were interpreted as the shift of LFP phase due to traveling-wave. The model results are consistent with both interpretations. In experimental results, such predictions were not verified until now.

The model predicts that phase-locked, phase-modulated or residuals spike trains could depend on the degree of detuning, the strength of coupling and the level of noise. Such locking cell profiles have been experimentally observed elsewhere in the fish OB where the phase-locking degree was shown to be correlated to the type of information carried by MC activities (Friedrich et al., 2004). The continuity between locked and residual spike trains suggested the possibility of a fine tuning of the entrainment during the γ oscillation.

Dynamical constraints governing entrainment

In the model, the conditions of the major entrainment (tongue 1:1) relied on a phased, weak synaptic inhibitory conductance oscillating at a frequency close to the MC activity (small detuning). In such cases (justified biologically) when a weak synaptic input (single or averaged of multiple) influences the neuron, its phase response is predictable from its phase response curve (PRC) (Brown et al., 2004; Gutkin et al., 2005), in particular to a sinusoidal input (Schaus and Moehlis, 2006). Since the PRC of our MC model (**Fig4**) is in accordance with the experimental PRC (Galan et al., 2005), our model is likely to predict the real MC behavior to such synaptic input.

Even if it cannot be inferred from our results, the question is now how MC coherence could influence LFP toward a close-to-60Hz frequency? A self-synchronization mechanism

(Kuramoto, 1975) relying on direct weak coupling between MCs could explain MC coherence at a particular frequency. However, in the OB, MCs were shown to be directly connected only within glomerular parts (Friedman and Strowbridge, 2003; Christie et al., 2005) but not directly across bulbar areas. MC spike rather induce a depolarization in GCs spines (a simple depolarization or a spikelet), that propagates through parts of the cell (Egger et al., 2003, 2005; Zelles et al., 2006) to other spines triggering synchronous (Schoppa, 2006, 2006) and asynchronous (Schoppa et al., 1998; Galan et al., 2006) GABA release from granule dendrodendritic synapses onto other MCs about $\frac{3}{4}$ of γ cycle (~ 12 ms) after the spike. This synaptic activity likely constitutes the nature of the MC-MC coupling during γ oscillations, since the occurrence of inhibition is about exactly at the point where the PRC reset from negative to positive part when the MC frequency is about 60Hz. As predicted by the model (according to **Fig.13**), the entrainment is maximal at the γ frequency. Then in case MC spiking frequencies are heterogeneous (see **Fig.9**), MCs firing with an intrinsic 40-70Hz band would tend to entrain more cells than MCs firing at lower or higher frequencies. A large part of MC population could emerge entrained around 60Hz.

The influence of conductance level (**Fig.12**) is expected to control the entrainment favor it at the moment of maximal balanced excitatory-inhibitory conductance. In anesthetized conditions, the maximal conductance can be expected to be directly related to the maximal activity of the peripheral excitation (Chaput, 2000; Spors et al., 2006) and the maximum of synaptic inhibition (Margrie and Schaefer, 2003) corresponding to the inspiration-expiration transition. Thus this would explain why γ waves appears around this point (fig1); This respiratory modulation of γ power is also observed in awake states at the transition I/E as well (Kay, 2003; Ravel et al., 2003). Interestingly odors unable to elicit a large theta activity (respiratory modulation) failed also in general to elicit γ oscillation (Cenier et al, submitted) suggesting that theta oscillation gates γ activities (Kay and Sherman, 2007) through entrainment modulation.

Coding implications

The model predicts that a part of the MC population could be entrained and phase-locked at the γ frequency. The resulting map of phase-locked activity could overlap the glomerular map of activity since the conditions for locking depends on excitatory conductance driving the entrained MC (related to the chemical receptive field of the cell (Kashiwadani et al., 1999)). However this phase-locked activity map appears much more elaborated than the simple glomerular map. Indeed the main characteristics of the phased-locked activity map is to be

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

modulated by various parameters: the conductance-level (**Fig.12**), MC intrinsic frequencies (**fig.10A**) and the degree of GC-MC coupling (**Fig.10D**). Hence this phase-locked activity map is probably much more adjustable by plasticity mechanisms and centrifugal control (Martin et al., 2006).

The described mechanisms, based on the adjustment of the spike phases, result in a population activity particularly readable by decoding structures functioning as coincidence detector. Pyramidal cells of piriform cortex probably function with such properties (Franks Isaacson 2006). Our model of a phase-locked map of MC activities across the OB supports the idea developed in Buck's team that pyramidal cells could integrate odorant features due to a combination of MC coincident inputs (Zou et al., 2001; Zou et al., 2005).

Acknowledgment: We thank Samuel Garcia, Stephane Roux, for making available the experimental data analysis tool Open Electrophy. We thank Nicolas Fourcaud-Trocme for detailed comments along the progress of the results, Philippe Litaudon, Corine Amat and Nadine Ravel for helpful discussion. Tristan Cenier was supported financially by the French Minister for Research (bourse MRT).

Bibliographie

- Balu R, Larimer P, Strowbridge BW (2004) Phasic stimuli evoke precisely timed spikes in intermittently discharging mitral cells. *J Neurophysiol* 92:743-753.
- Bathellier B, Lagier S, Faure P, Lledo PM (2006) Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 95:2678-2691.
- Bhalla US, Bower JM (1993) Exploring parameter space in detailed single neuron models: simulations of the mitral and granule cells of the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 69:1948-1965.
- Bhalla US, Bower JM (1997) Multiday recordings from olfactory bulb neurons in awake freely moving rats: spatially and temporally organized variability in odorant response properties. *J Comput Neurosci* 4:221-256.
- Brown E, Moehlis J, Holmes P (2004) On the phase reduction and response dynamics of neural oscillator populations. *Neural Comput* 16:673-715.
- Buck LB (2004) Olfactory receptors and odor coding in mammals. *Nutr Rev* 62:S184-188; discussion S224-141.
- Buonviso N, Chaput MA, Berthommier F (1992) Temporal pattern analyses in pairs of neighboring mitral cells. *J Neurophysiol* 68:417-424.
- Buonviso N, Amat C, Litaudon P, Roux S, Royet JP, Farget V, Sicard G (2003) Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle. *Eur J Neurosci* 17:1811-1819.
- Cang J, Isaacson JS (2003) In vivo whole-cell recording of odor-evoked synaptic transmission in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 23:4108-4116.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Chaput MA (2000) EOG responses in anesthetized freely breathing rats. *Chem Senses* 25:695-701.
- Chaput MA, Buonviso N, Berthommier F (1992) Temporal Patterns in Spontaneous and Odour-evoked Mitral Cell Discharges Recorded in Anaesthetized Freely Breathing Animals. *Eur J Neurosci* 4:813-822.
- Christie JM, Bark C, Hormuzdi SG, Helbig I, Monyer H, Westbrook GL (2005) Connexin36 mediates spike synchrony in olfactory bulb glomeruli. *Neuron* 46:761-772.
- Cleland TA, Johnson BA, Leon M, Linster C (2007) Relational representation in the olfactory system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:1953-1958.
- Coomes S, Bressloff PC (1999) Mode locking and Arnold tongues in integrate-and-fire neural oscillators. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 60:2086-2096.
- Davison AP, Feng J, Brown D (2000) A reduced compartmental model of the mitral cell for use in network models of the olfactory bulb. *Brain Res Bull* 51:393-399.
- Davison IG, Katz LC (2007) Sparse and selective odor coding by mitral/tufted neurons in the main olfactory bulb. *J Neurosci* 27:2091-2101.
- Desmaisons D, Vincent JD, Lledo PM (1999) Control of action potential timing by intrinsic subthreshold oscillations in olfactory bulb output neurons. *J Neurosci* 19:10727-10737.
- Eeckman FH, Freeman WJ (1990) Correlations between unit firing and EEG in the rat olfactory system. *Brain Res* 528:238-244.
- Egger V, Svoboda K, Mainen ZF (2003) Mechanisms of lateral inhibition in the olfactory bulb: efficiency and modulation of spike-evoked calcium influx into granule cells. *J Neurosci* 23:7551-7558.
- Egger V, Svoboda K, Mainen ZF (2005) Dendrodendritic synaptic signals in olfactory bulb granule cells: local spine boost and global low-threshold spike. *J Neurosci* 25:3521-3530.
- Fell J, Fernandez G, Klaver P, Elger CE, Fries P (2003) Is synchronized neuronal gamma activity relevant for selective attention? *Brain Res Brain Res Rev* 42:265-272.
- Fisher NI (1993) *Statistical Analysis of Circular Data*. New York: Cambridge University Press.
- Fourcaud-Trocme N, Galan RF, Urban NN (2006) Ionic current basis of the typeII dynamics in olfactory bulb mitral cells. In: *Neurocomp*. Pontamousson.
- Friedman D, Strowbridge BW (2003) Both electrical and chemical synapses mediate fast network oscillations in the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 89:2601-2610.
- Friedrich RW, Habermann CJ, Laurent G (2004) Multiplexing using synchrony in the zebrafish olfactory bulb. *Nat Neurosci* 7:862-871.
- Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R (2001) Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291:1560-1563.
- Galan RF, Ermentrout GB, Urban NN (2005) Efficient estimation of phase-resetting curves in real neurons and its significance for neural-network modeling. *Phys Rev Lett* 94:158101.
- Galan RF, Fourcaud-Trocme N, Ermentrout GB, Urban NN (2006) Correlation-induced synchronization of oscillations in olfactory bulb neurons. *J Neurosci* 26:3646-3655.
- Gray CM, König P, Engel AK, Singer W (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338:334-337.
- Gurtubay IG, Alegre M, Labarga A, Malanda A, Artieda J (2004) Gamma band responses to target and non-target auditory stimuli in humans. *Neurosci Lett* 367:6-9.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Gutkin BS, Ermentrout GB, Reyes AD (2005) Phase-response curves give the responses of neurons to transient inputs. *J Neurophysiol* 94:1623-1635.
- Hromádka T, Zador AM (2007) Toward the mechanisms of auditory attention. *Hear Res.*
- Isaacson JS (1999) Glutamate spillover mediates excitatory transmission in the rat olfactory bulb. *Neuron* 23:377-384.
- Kashiwadani H, Sasaki YF, Uchida N, Mori K (1999) Synchronized oscillatory discharges of mitral/tufted cells with different molecular receptive ranges in the rabbit olfactory bulb. *J Neurophysiol* 82:1786-1792.
- Kay LM (2003) Two species of gamma oscillations in the olfactory bulb: dependence on behavioral state and synaptic interactions. *J Integr Neurosci* 2:31-44.
- Kay LM, Laurent G (1999) Odor- and context-dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats. *Nat Neurosci* 2:1003-1009.
- Kay LM, Sherman SM (2007) An argument for an olfactory thalamus. *Trends Neurosci* 30:47-53.
- Kozlov AS, Angulo MC, Audinat E, Charpak S (2006) Target cell-specific modulation of neuronal activity by astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:10058-10063.
- Kronland-Martinet R, Morlet J, Grossmann A (1987) Analysis of sound patterns through wavelet transforms. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence* 1:273-302.
- Kuramoto Y (1975) Self-entrainment of a population of coupled non-linear oscillators. In: *International Symposium on Mathematical Problems in Theoretical Physics* ((Springer B, ed), pp pp.420-422. Berlin: Ed. H. Araki.
- Lagier S, Carleton A, Lledo PM (2004) Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates gamma oscillations in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 24:4382-4392.
- Lagier S, Panzanelli P, Russo RE, Nissant A, Bathellier B, Sassoe-Pognetto M, Fritschy JM, Lledo PM (2007) GABAergic inhibition at dendrodendritic synapses tunes {gamma} oscillations in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Laurent G (2002) Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals. *Nat Rev Neurosci* 3:884-895.
- Laurent G, Wehr M, Davidowitz H (1996) Temporal representations of odors in an olfactory network. *J Neurosci* 16:3837-3847.
- Leon M, Johnson BA (2003) Olfactory coding in the mammalian olfactory bulb. *Brain Res Brain Res Rev* 42:23-32.
- Lestienne R, Tuckwell HC, Chalansonnet M, Chaput M (1999) Repeating triplets of spikes and oscillations in the mitral cell discharges of freely breathing rats. *Eur J Neurosci* 11:3185-3193.
- Lledo PM, Lagier S (2006) Adjusting neurophysiological computations in the adult olfactory bulb. *Semin Cell Dev Biol* 17:443-453.
- Margrie TW, Schaefer AT (2003) Theta oscillation coupled spike latencies yield computational vigour in a mammalian sensory system. *J Physiol* 546:363-374.
- Martin C, Gervais R, Messaoudi B, Ravel N (2006) Learning-induced oscillatory activities correlated to odour recognition: a network activity. *Eur J Neurosci* 23:1801-1810.
- Martin C, Gervais R, Hugues E, Messaoudi B, Ravel N (2004) Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition? *J Neurosci* 24:389-397.
- Mori K, Nagao H, Yoshihara Y (1999) The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 286:711-715.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Parra L, Bikson M (2004) Model of the effect of extracellular fields on spike time coherence. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 6:4584-4587.
- Perez-Orive J, Mazor O, Turner GC, Cassenaer S, Wilson RI, Laurent G (2002) Oscillations and sparsening of odor representations in the mushroom body. *Science* 297:359-365.
- Pikovsky A. MR, and J. Kurths. (2001) *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge University Press.
- Radman T, Su Y, An JH, Parra LC, Bikson M (2007) Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: implications for endogenous field effects. *J Neurosci* 27:3030-3036.
- Rall W, Shepherd GM (1968) Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *J Neurophysiol* 31:884-915.
- Ravel N, Chabaud P, Martin C, Gaveau V, Hugues E, Tallon-Baudry C, Bertrand O, Gervais R (2003) Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 17:350-358.
- Rinberg D, Koulakov A, Gelperin A (2006) Sparse odor coding in awake behaving mice. *J Neurosci* 26:8857-8865.
- Roux SG, Cenier T, Garcia S, Litaudon P, Buonviso N (2007) A wavelet-based method for local phase extraction from a multi-frequency oscillatory signal. *J Neurosci Methods* 160:135-143.
- Roux SG, Garcia S, Bertrand B, Cenier T, Vigouroux M, Buonviso N, Litaudon P (2006) Respiratory cycle as time basis: an improved method for averaging olfactory neural events. *J Neurosci Methods* 152:173-178.
- Rubin DB, Cleland TA (2006) Dynamical mechanisms of odor processing in olfactory bulb mitral cells. *J Neurophysiol* 96:555-568.
- Salin PA, Lledo PM, Vincent JD, Charpak S (2001) Dendritic glutamate autoreceptors modulate signal processing in rat mitral cells. *J Neurophysiol* 85:1275-1282.
- Schaus MJ, Moehlis J (2006) On the Response of Neurons to Sinusoidal Current Stimuli: Phase Response Curves and Phase-Locking. In: 45th IEEE Conference on Decision & Control, pp 2376-2381. San Diego.
- Schoppa NE (2006) Synchronization of olfactory bulb mitral cells by precisely timed inhibitory inputs. *Neuron* 49:271-283.
- Schoppa NE (2006) AMPA/kainate receptors drive rapid output and precise synchrony in olfactory bulb granule cells. *J Neurosci* 26:12996-13006.
- Schoppa NE, Kinzie JM, Sahara Y, Segerson TP, Westbrook GL (1998) Dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb is driven by NMDA receptors. *J Neurosci* 18:6790-6802.
- Spors H, Wachowiak M, Cohen LB, Friedrich RW (2006) Temporal dynamics and latency patterns of receptor neuron input to the olfactory bulb. *J Neurosci* 26:1247-1259.
- Stopfer M, Bhagavan S, Smith BH, Laurent G (1997) Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies. *Nature* 390:70-74.
- Wang XJ (1993) Ionic basis for intrinsic 40 Hz neuronal oscillations. *Neuroreport* 5:221-224.
- Wang XY, McKenzie JS, Kemm RE (1996) Whole-cell K⁺ currents in identified olfactory bulb output neurones of rats. *J Physiol* 490 (Pt 1):63-77.
- Womelsdorf T, Fries P, Mitra PP, Desimone R (2006) Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature* 439:733-736.
- Yokoi M, Mori K, Nakanishi S (1995) Refinement of odor molecule tuning by dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:3371-3375.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Yordanova J, Kolev V, Demiralp T (1997) The phase-locking of auditory gamma band responses in humans is sensitive to task processing. *Neuroreport* 8:3999-4004.

Zelles T, Boyd JD, Hardy AB, Delaney KR (2006) Branch-specific Ca²⁺ influx from Na⁺-dependent dendritic spikes in olfactory granule cells. *J Neurosci* 26:30-40.

Zou Z, Buck LB (2006) Combinatorial effects of odorant mixes in olfactory cortex. *Science* 311:1477-1481.

Zou Z, Li F, Buck LB (2005) Odor maps in the olfactory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:7724-7729.

Zou Z, Horowitz LF, Montmayeur JP, Snapper S, Buck LB (2001) Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature* 414:173-179.

DISCUSSION

4 Synthèse comparative des résultats

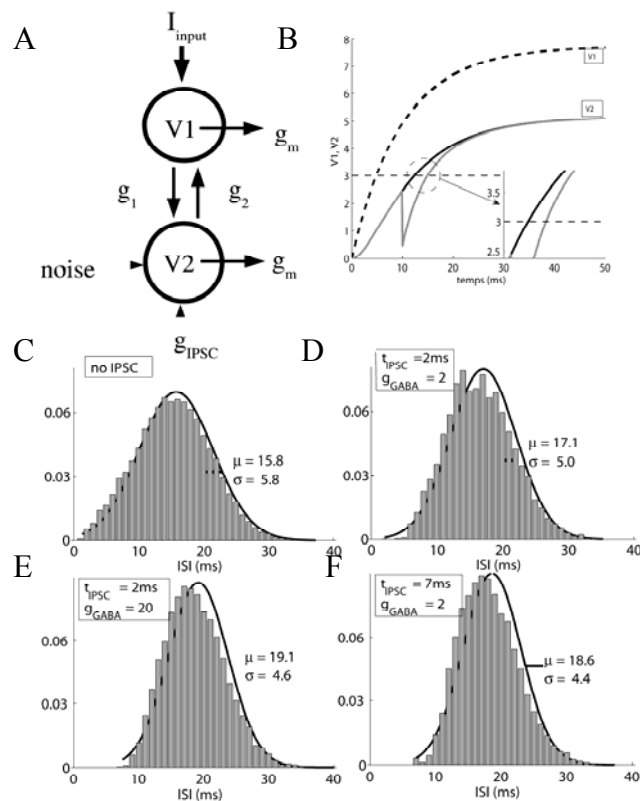
Dans ces études, les interactions dendrodendritiques entre cellules mitrales (CM) et cellules granulaires (CG) se sont révélées principalement avoir un rôle de régulation temporelle des temps de spikes. Les diverses modalités d'activités des synapses leur confèrent toutefois des influences variées sur les oscillations et la synchronisation.

Dans notre **1^{ère} étude**, nous avons montré que l'inhibition shuntante récurrente ou latérale sur les CMs pouvait modifier la distribution des temps de spikes et donc à l'échelle du réseau réguler les propriétés de synchronie de l'activité transférée aux structures en aval notamment la dispersion temporelle des temps de spikes. Pour plus de compréhension, les effets de régulation de variabilité des temps de spikes ont été reproduits dans un modèle bicompartimental constitué de deux neurones intègre-et-décharge qui reproduisent bien la dynamique observée (voir figure 1).

Le modèle simplifié propose comment un compartiment soumis à une entrée excitatrice (par exemple la partie glomérulaire d'une CM) se dépolarise et induit une dépolarisation du second compartiment (le soma). L'arrivée d'inhibition sur le compartiment somatique induit une différence de potentiel accrue entre la partie glomérulaire et la partie somatique. Ce différentiel entre les deux compartiments induit une augmentation de la pente de dépolarisation et réduit ainsi l'effet du bruit car le neurone s'approche du seuil plus vite et permet au bruit (d'une amplitude modérée) d'influencer le temps du spike sur une fenêtre de temps plus petite que si la pente est plus faible. Le délai et le poids de l'inhibition jouent aussi un rôle sur cette pente.

La structure des CMs composée de deux entités principales (glomérule et soma+dendrite) paraît ainsi bien adaptée à ce type de mécanisme. Ce type de mécanisme n'a pas été décrit à notre connaissance dans la littérature modélisatrice. Certaines études ont mentionné expérimentalement comment l'inhibition libérée avec un délai précis pouvait réduire la variabilité des temps de spike suivant l'inhibition (Bacci and Huguenard, 2006). Les mécanismes ioniques et compartimentaux restent à analyser en détail.

Figure1: Un modèle constitué de deux compartiments de type intègre-et-décharge liés par une conductance induit les mêmes effets de l'inhibition que dans le neurone multicompartmental de la 1^{ère} étude : retarder le temps de spike, réduire sa variabilité de temps d'émission.



A) Lorsque le compartiment 1 est alimenté par un courant I_{input} , sa dépolarisation induit celle du compartiment 2. **B)** Sous l'influence du potentiel membranaire $V1$ (ligne pointillée noire), $V2$ (ligne continue noire) croise le seuil d'émission de potentiel d'action (ligne pointillée grise). Une injection d'un potentiel synaptique inhibiteur (PSI) sur $V2$ tend à abaisser $V2$ (ligne grise), puis retarder le temps de croisement du seuil d'émission et enfin augmenter la pente (voir encart) au moment du croisement du seuil d'émission. **C)** Lorsque $V2$ est soumis à un processus de diffusion du potentiel membranaire, il croise le seuil d'émission avec une distribution gaussienne (moyenne=15.8ms, écart type=5.8ms). **D)** L'injection d'un PSI de conductance 2 et avec un délai de 2ms après le temps du spike, induit une distribution des temps d'émission de spike plus tardive et plus étroite (écart type de 5 au lieu de 5.8ms). **E)** Une conductance inhibitrice accrue ($g_{GABA}=20$) tend à resserrer la distribution (écart type de 4.6ms). **F)** Un délai d'injection de PSI accru induit aussi un resserrage de la distribution (écart type de 4.4ms). NB : dans ce modèle $g1 \neq g2$ est une simplification formalisée du modèle.

A l'échelle du réseau, dans la **deuxième étude**, nous avons montré comment les oscillations rapides pouvaient émerger selon les connexions de type dendrodendritique du réseau. Les propriétés de connexions jouent à la fois sur la fréquence du réseau, le niveau de synchronie des CMs et la sélection des cellules qui émettent. L'influence des paramètres de connexions a été décrites précédemment (Borgers and Kopell, 2003) dans ce type de réseau et concordent dans notre modèle avec le fait que l'inhibition rapide tend à réguler la fréquence du réseau. On peut cependant remarquer que notre réseau peut créer une continuité de fréquences entre les bandes de fréquence β (~20Hz) et γ (>50Hz) avec une diminution de la cohérence plus la fréquence augmente. Cette différence avec les résultats expérimentaux est abordée dans la 3^{ème} partie.

Par rapport à la 1^{ère} étude, cette 2^{ème} étude illustre le fait que l'inhibition délivrée par le réseau sur chaque cellule contrôle le temps moyen d'émission de spike quel que soit le temps

auquel a été émise l'inhibition. Ce phénomène décrit à travers le PING repose sur la convergence de la trajectoire du neurone vers un attracteur de type « rivière stable » (Borgers and Kopell, 2003). Plus l'entrée synaptique est forte, plus le neurone quel que soit son état initial tend vers cet attracteur. Ce phénomène induit la convergence des potentiels membranaires vers une valeur identique lorsqu'ils reçoivent une entrée synaptique commune au même moment quel qu'ait été leur état initial (Borgers and Kopell, 2003, 2005). Ce phénomène est peu sensible à des entrées hétérogènes et bruitées.

En comparaison, le modèle de Davison (Davison et al., 2003) met en jeu des mécanismes semblables. Le phénomène paraît très intéressant pour le bulbe olfactif puisqu'il permettrait de synchroniser spécifiquement des cellules d'après les interactions de réseau et non par leurs entrées sensorielles, bien que celles-ci y participent. Notre modèle reproduit avec une simplicité extrême des neurones (Intègre et Décharge), des mécanismes qui se produisent pour des neurones compartimentés, ceci a permis aussi d'explorer plus de paramètres.

La **troisième étude** détaille les arguments expérimentaux et biophysiques qui permettent de conclure à l'entraînement des CMs pendant les oscillations du PCL à la fréquence γ . Une CM peut se synchroniser sur une inhibition oscillante relativement faible. Les constantes de temps synaptiques ne jouent alors pas de rôle, c'est la distribution des PPSIs reçus par la cellule qui joue sur la rythmicité imposée par l'inhibition. La synchronisation des cellules sur cette oscillation se fait à condition que la fréquence de l'oscillation et du neurone soient proches mais se fait de façon optimale autour de 60Hz et si le niveau de conductance des neurones est élevé. Ces résultats tendent à montrer la possibilité d'un mécanisme d'auto-synchronisation des CMs couplées via les CGs.

Une application fonctionnelle de cet entraînement a été proposée par Hopfield et Brody (2003) (cf. introduction) dans un modèle de discrimination/segmentation/invariance à la concentration odorante par une structure type lobe antennaire d'insecte ou de bulbe olfactif. Notre modèle apporte les fondements biophysiques qui permettent l'émergence d'un tel mécanisme et confirment l'efficacité du mécanisme pour entraîner précisément les phases des neurones. On peut noter cependant que les phases prédites par le modèle sont assez différentes en précision mais pas en valeur de celles enregistrées expérimentalement, ce qui peut remettre en question la fonctionnalité que décrivent ces auteurs (ces phases sont décrites plus loin).

Par rapport aux deux 1^{ères} études, on montre ici que l'inhibition influence les temps de spikes avec des interactions synaptiques faibles caractéristiques d'un couplage. Ce type d'interactions faibles n'influence pas ou peu le cycle limite (l'orbite cyclique stable) des CMs mais ne joue que sur la phase. Ce mécanisme d'influence de l'inhibition sur la phase propose un troisième rôle que l'inhibition dendrodendritique peut avoir sur la précision temporelle des spikes (en plus du jitter temporel et du temps moyen d'émission de spike).

On peut noter que l'étude de Galan et Fourcaud et al, 2006 (Galan et al., 2006) (cf.introduction) approche le problème de façon semblable au nôtre mais au lieu d'injecter une oscillation sinusoidale, ils injectent un bruit corrélé à différentes CMs.

En règle générale, selon la force de l'inhibition:

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- faible : l'entraînement de la phase des 2 neurones est prédictible à partir de la PRC des neurones et donc à partir des propriétés intrinsèques neuronales (ils n'étudient que ce cas).
- forte : la convergence des potentiels membranaires des deux neurones vers une rivière stable est contrôlée par les constantes de temps et l'amplitude des conductances synaptiques (propriétés du réseau).

Ces deux modes d'interactions abordés respectivement à travers les études 2 et 3 associées ont des conséquences directes sur la compréhension des dynamiques oscillatoires du bulbe olfactif, du système olfactif en général et sur le mode de codage du stimulus olfactif. Nous abordons tout d'abord les corrélations dynamiques en rapport avec certaines données expérimentales supplémentaires.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

5 Implications dynamiques et expérimentales

5.1 Synchronisations d'origines synaptiques

L'existence d'un mécanisme d'entraînement des cellules dans le bulbe olfactif par une oscillation faible conduirait dans le cas d'un couplage bien phasé entre mitrales à une oscillation cohérente et de forte amplitude dans les fréquences γ (comme le suggère la **figure 8** de la 3^{ème} étude).

Les conditions d'émergence d'une oscillation cohérente en cas de couplage sont :

1. Une homogénéité des fréquences des CMs. En effet, l'entraînement ne peut se faire que si les cellules ont des fréquences proches de la fréquence γ (60Hz) (voire multiple ou sous-multiple).
2. Une possibilité de couplage entre les cellules.
3. Le phasage approprié du couplage.
4. Une susceptibilité à l'entraînement suffisamment importante pour compenser les effets déstabilisateurs (comme le bruit ou les courants intrinsèques de la cellule).

Ces conditions peuvent être réunies biologiquement grâce à :

1. Une dynamique cellulaire qui tend à les faire émettre à des fréquences homogènes dans la bande γ :
 - a) une courbe de réponse en fréquence qui défavorise les basses fréquences (courbe de réponse en fréquence des neurones avec une excitabilité de type II)(Desmaisons et al., 1999),
 - b) des propriétés de résonance favorisant les fréquences dans la bande γ ,
 - c) une courbe de gain qui tend à défavoriser les fortes fréquences (courbes aplaties pour une forte activation (cf **figure1**, étude 2),
 - d) une homogénéisation des fréquences (par l'inhibition récurrente lente (étude2)).
2. Le couplage passe vraisemblablement par le réseau granulaire. Bien que les mécanismes de transmissions synaptiques et cellulaires ne soient pas bien compris aux niveaux des gemmules de granules, leurs modes de transmission peuvent être déduits de leurs divers modes d'activation. Sans émission de spike, certaines parties dendritiques peuvent s'activer (Zelles et al., 2006) et induire une réponse dendrodendritique sur les CMs (Isaacson and Strowbridge, 1998). L'activation de certaines parties dendritiques par les spikes calcium de type T, peut induire localement ou globalement sur toute la cellule une activation des épines synaptiques responsables aussi d'une inhibition dendrodendritique dans les mitrales (Egger et al., 2003). Ce mode de transmission des CGs est compatible avec le peu de spikes ou l'absence de spikes enregistrés dans ces cellules en réponse aux odeurs. De plus il a été noté que les mitrales recevaient des inhibitions sous différentes formes (Saghatelyan et al., 2005) suggérant une activité graduée des CGs selon leur niveau d'activation et par conséquent l'existence d'un couplage faible.
3. En régime oscillatoire, le phasage de l'inhibition pendant les oscillations γ arrive environ $\frac{3}{4}$ de phase après la phase du pic de la distribution des spikes(Lagier et al., 2004)(sa

figure5). Ceci correspond au point où la PRC croise zéro (figure4, partie 3). En fait pour un temps de réponse de transmission synaptique en moyenne constant (12ms, pour qu'un spike de cellule mitrale déclenche un IPSC (de façon récurrente ou latérale)), une cellule qui décharge un peu plus rapidement ou un peu plus lentement que 60Hz se verra ralentir ou accélérer respectivement. Ainsi le réseau par son temps de réponse peut fournir une réponse phasée qui stabilise les fréquences autour de 60Hz.

4. Un niveau important de balance des conductances synaptiques augmente la susceptibilité à l'entraînement des cellules¹. Cette conductance est maximale au moment de la transition inspiration/expiration et explique donc l'émergence des oscillations γ à ce moment là du cycle respiratoire.

Si les conditions de l'entraînement ne sont pas réunies biologiquement, les origines peuvent être multiples :

1. Des taux de décharges incompatibles :
 - a) Une hétérogénéité d'activation : si les CMs ou à panache (CPs) ne sont pas soumises à une régulation suffisante par le réseau, les CM/Ps ont une fréquence principalement guidée par le niveau d'activation glomérulaire et leurs dynamiques intrinsèques. L'entraînement ne pourra pas contrer les effets d'hétérogénéités induisant un bruit et de ce fait ne pas s'autoentretenir, ni s'amplifier.
 - b) Les décharges en bursts à haute fréquence ne peuvent pas être entraînées ni participer à l'action de masse nécessaire à l'entraînement. Si on se place en début du cycle respiratoire, l'activité du bulbe peut être sous influence externe forte (burst haute fréquence) (voir figure 8.C3 de la 2ème étude) dans ce cas aucune oscillation n'apparaît.
2. Le manque d'activation du bulbe olfactif peut empêcher l'émergence d'un couplage suffisant. En effet une faible activation des neurorécepteurs (phase expiratoire du cycle respiratoire ou une faible concentration de l'odeur) active un nombre faible de CMs. Ce faible nombre de CMs peut induire une inhibition phasée de la part des CGs mais l'amplitude peut être insuffisante pour autoentretenir et amplifier l'oscillation. Ceci peut expliquer la faible probabilité d'émergence des oscillations γ , lorsque la concentration est faible ou la volatilité de l'odeur est importante (Neville and Haberly, 2003; Cenier T, 2007)
3. Une modulation synaptique insuffisante (la modulation respiratoire reflète certainement cette activité synaptique) peut empêcher d'atteindre le niveau critique d'entraînabilité des neurones permettant l'émergence du processus d'auto-synchronisation dans le BO et donc des oscillations γ . Ce fait permet d'interpréter pourquoi des odeurs qui induisent une modulation respiratoire faible (les alcools en général) échouent à déclencher une oscillation dans la bande γ . (Cenier et Buonviso, communication personnelle). Cette modulation synaptique est probablement corrélée au niveau d'activation moyen glomérulaire et rejoint donc le point précédent d'un manque d'activation du bulbe.
4. Une activité synaptique bruitée ou dont la cohérence temporelle est incompatible avec la rythmicité aux fréquences γ . Par exemple si le réseau granulaire impose aux CMs une

¹ Le calcul des premiers coefficients de Fourier des courbes de réponse de phase (PRC) du neurone utilisé dans l'étude3 indiquent aussi sur le plan théorique (Schauss&Moehlis, 2006) que les limites des zones d'entraînement (langues) s'accroissent en largeur lorsque le neurone est soumis à des niveaux de conductances supérieurs, s'accordant avec les estimations de ces langues selon différents niveaux de conductance (fig.7, étude3)

activité corrélée temporellement à la fréquence β par exemple l'entraînement se fera moins bien et ne créera pas les conditions de l'émergence d'une oscillation autosynchronisée. On peut noter que parfois il peut y avoir concomitance des oscillations γ et β .

Ces conditions limitent la possibilité du système d'atteindre le niveau critique :

- au-delà duquel il peut y avoir auto-entraînement et amplification de la cohérence des oscillations et la naissance d'une bouffée γ
- en deça duquel le système peut être chaotique ou sous l'influence de rythmes différents.

La transition entre les deux états explique le caractère instable des oscillations γ , et en particulier pourquoi ces oscillations apparaissent de façon sporadique (et parfois aléatoire), au moment de la transition inspiration/expiration, en conditions vigiles ou anesthésiées.

L'incompatibilité de ce mécanisme avec les fréquences β laisse penser qu'un autre mécanisme doit entrer en jeu pour cette bande de fréquence particulière. Ce deuxième mécanisme oscillatoire repose certainement sur des interactions plus fortes. En effet dans notre 2^{ème} étude, les courants synaptiques peuvent avoir une influence de type PING (Borgers and Kopell, 2003; Davison et al., 2003). L'inhibition imposée avec des constantes de temps de l'ordre de 10ms peut induire une oscillation dans la bande β qui comme on l'a vu est robuste aux entrées hétérogènes, à la concentration contrairement aux oscillations γ , et à l'arrivée d'une inhibition forte de la part des granules. Dans ce type d'interactions, la fréquence est principalement déterminée par les constantes de temps synaptiques (Brunel, 2000; Borgers and Kopell, 2003).

Bien qu'on n'ait pas mis en évidence cette bistabilité dans les simulations de réseau, on a pu cependant déjà noter dans notre deuxième étude, que lorsque les conductances synaptiques inhibitrices rapides deviennent de très faibles amplitudes ou que le réseau devient faiblement connecté, les interactions de réseau sont vraisemblablement suffisamment faibles pour permettre un entraînement. La faible cohérence de l'oscillation aux fréquences oscillatoires élevées dans ces cas est vraisemblablement due aux propriétés des neurones, et aux conditions citées plus haut qui empêchent l'émergence d'un phénomène d'autosynchronisation global. Ce mécanisme va être testé rapidement par notre laboratoire.

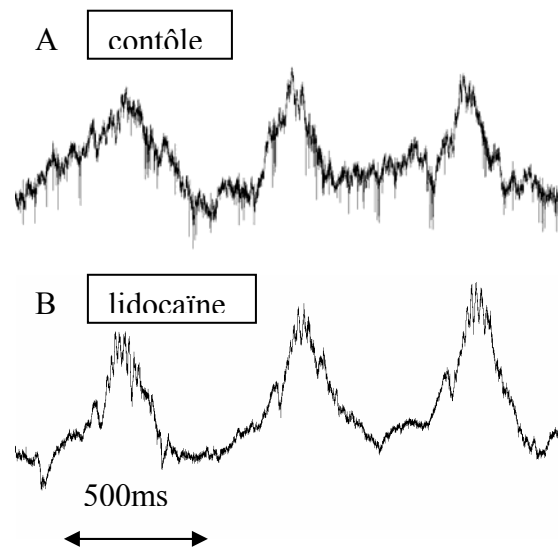
5.2 Confrontations expérimentales

5.2.1 La place des spikes dans la dynamique

La dynamique proposée dans les bandes de fréquence γ et β repose principalement sur l'interaction des décharges des CMs avec les CGs. Dans le cas des oscillations γ , c'est la cohérence des décharges intrinsèques des cellules qui génère la dynamique; dans le cas des oscillations β , c'est la rythmicité imposée par l'inhibition synaptique qui contrôle la rythmicité.

Les propriétés des décharges des cellules, leur mode de couplage concordent remarquablement bien entre eux pour créer une dynamique stable aux fréquences γ , les aspects théoriques concordent tout aussi remarquablement avec les enregistrements au cours de cette dynamique (c'est-à-dire pendant les oscillations γ du PCL chez le rat anesthésié). Néanmoins une expérience préliminaire faite dans l'équipe pourrait contredire cette hypothèse. En effet, cette expérience montre que lorsque le BO est sous influence de lidocaïne, (la drogue bloque la génération de spikes dans les mitrales), on observe une augmentation de puissance des bouffées γ . Le réseau bulbaire serait donc capable de générer des oscillations dans la bande γ sans faire intervenir les mécanismes de spikes. En outre une augmentation de leur puissance et de leur fréquence (80Hz) est observée, alors qu'un prérequis de la dynamique du modèle de l'étude 3 était l'émission par les CMs de trains de spikes proches de la fréquence γ .

Figure 2 : Modulation de l'activité sous Lidocaïne



A) L'activité évoquée par des odeurs déclenche une activité bulbaire composée d'oscillations dans les PCLs et de spikes. **B)** L'application de Lidocaïne entraîne une extinction des spikes et des oscillations dans la bande de fréquence β ne bloque pas l'émergence des oscillations γ .

Sans remettre en cause le modèle, l'hypothèse d'un mécanisme additionnel permet d'envisager les oscillations γ sans spikes des mitrales. Il est en effet probable qu'en plus de la cohérence générée par les trains de spike, il existe une cohérence des CMs sous le seuil. Le couplage entre mitrales via les granules pourrait s'effectuer non seulement avec les spikes mais aussi sans les spikes (Isaacson, 2001). L'activité synaptique sous-le-seuil consisterait en la libération de glutamate dès que le potentiel membranaire serait suffisamment haut. Il peut induire une activité synaptique de même que celle induite par les spikes (ce mécanisme a par exemple été utilisé dans pour le bulbe dans (Anton et al., 1993)). L'activité GABAergique de la part des granules pourrait agir sur le cycle limite sous le seuil d'émission de spikes (cycle instable a priori (Izhikevich, 2006)), de la même façon que sur le cycle limite stable lors de l'émission de trains de spikes. Le fait que les amplitudes soient mêmes accrues sans l'émission de spikes de la part des CGs suggère que le couplage se fait mieux de cette façon. Les spikes pourraient donc induire une hétérogénéité qui rende plus difficile l'émergence d'une cohérence des activités de CMs par rapport à un mécanisme où seules les interactions sous le seuil jouent. De plus, l'augmentation de fréquence des oscillations en présence de

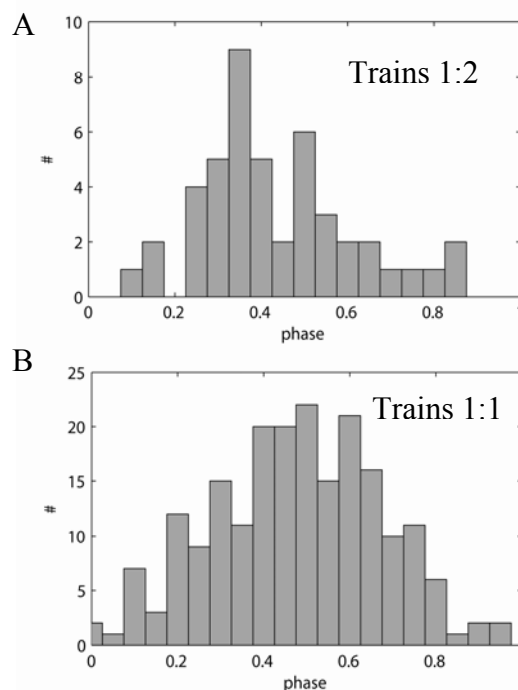
lidocaïne est vraisemblablement due à une augmentation du potentiel membranaire. On sait que les oscillations sous le seuil (liées aux propriétés de résonances) ont des fréquences qui augmentent avec le potentiel membranaire (Desmaisons et al., 1999; Bathellier et al., 2006).

Les mécanismes d'interactions synaptiques sous le seuil nécessiteraient d'être pris en compte dans un modèle ultérieur de réseau.

5.2.2 Les phases prédites par le modèle

Le modèle prédit un locking des phases des trains de spikes (figure 6, étude 3). Or, dans les résultats expérimentaux, les phases apparaissent moins bien calées pour les « phase-locked patterns » (étude 3). De plus, expérimentalement les trains avec un spike par cycle apparaissent avec une phase plutôt tardive par rapport aux trains avec un spike tous les deux cycles (voir fig.3 ci-dessous).

Figure 3: Phasage des trains calés en phase. (classe dite des « phase-locked patterns » de l'étude 3).



A) Les phases des spikes des trains sur le cycle de LFP à la fréquence γ de type “phase-locked” apparaissent en avance de phase par rapport aux phases **(B)** de spikes des trains phase-locked de type 1 spike par cycle.

Deux interprétations peuvent être avancées. **1)** Dans un train de spikes en phases avec 1 spike par cycle, un bruit inhibiteur peut entraîner un glissement de phase d'un cycle à l'autre (Pikovsky A., 2001). La phase résultante du spike qui a glissé d'un cycle à l'autre sera en avance de phase par rapport à la phase qu'il aurait eue dans un train à 1 spike par cycle. Ceci expliquerait pourquoi on peut observer des types de train de spikes phasés mais avec une phase en avance par rapport à celle prédite par le modèle. Ces types de trains dus au bruit

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

pourraient constituer le « sur-nombre » de trains de spikes de type 1 spike tous les deux cycles détectés dans les enregistrements par rapport au modèle (voir surface de la langue 2 :1 fig.7 partie 3). **2)** D'autre part, la phase du PCL mesurée expérimentalement n'est pas forcément calée sur la phase synaptique qui influence les temps de spikes, pour différentes raisons soit spatiale (type onde γ se propageant avec un délai de phase (Neville and Haberly, 2003)), soit aussi temporelle le courant synaptique oscillant peut être retardé dans sa propagation par rapport à celle du LFP enregistré.

Ces observations des dynamiques montrent que le modèle capte très bien l'essentiel de la dynamique bulbaire et peut en plus s'enrichir de nouveaux mécanismes.

6 Codage: du mode perceptif au mode cognitif

Comme présenté en introduction, on rappelle que le système doit pouvoir représenter de façon interne un stimulus dans son ensemble prenant en compte toutes ses composantes ; mais il doit aussi pouvoir le comparer à une représentation interne mémorisée et en extraire un ou plusieurs odeur-objets (à la manière d'une segmentation).

6.1 Les oscillations γ et la perception d'ensemble

Comme nous en avons apporté certains éléments de preuves dynamiques dans la 3^{ème} étude, les oscillations γ résulteraient de l'entraînement des cellules à leur fréquence γ optimale pour cela. Elles seraient favorisées par le fonctionnement des afférences synaptiques sensorielles (activation glomérulaire par les neurorécepteurs) et défavorisées par l'intervention des afférences synaptiques centrifuges (activation granulaire par les fibres corticales).

Le mode d'entraînement des CMs aux fréquences γ semble principalement guidé par les cartes d'activations glomérulaires et peut permettre de corrélérer temporellement les inputs afférents en synchronisant transitoirement certaines assemblées de neurones. Dans le cas du bulbe, étant donné la majorité des cellules qui émettent à la fréquence γ , on peut supposer de prime abord que cet entraînement n'est pas non plus très sélectif. En fait, **dans un mode exploratoire des informations sensorielles**, le système a intérêt à pouvoir intégrer les activités glomérulaires globalement. La formation de cartes phase-lockées conduirait à la corrélation temporelle de plusieurs zones d'activation du bulbe (typiquement de colonnes glomérulaires activées par l'odeur). Dans certaines études, il a été mentionné l'existence d'une propagation des oscillations γ du PCL (Friedrich et al., 2004), ou d'une zonation des oscillations γ qui seraient relativement peu liée à l'odeur (Freeman and Baird, 1987). Ces tendances suggèrent donc que les oscillations peuvent corrélérer temporellement de larges zones bulbaires sans distinction précise des assemblées neuronales. De plus, le retour cortical lorsqu'il est bloqué n'empêche pas les oscillations γ et tend à les augmenter en amplitude (Martin et al., 2006). Cette indépendance du γ par rapport aux retours corticaux renforce l'hypothèse d'une activité temporelle porteuse d'une information reflétant l'activité glomérulaire (propres au stimulus et aux récepteurs) et non d'une information cognitive stockée dans le cortex. D'après les mécanismes proposés on peut même supposer qu'elle ne fait que restructurer temporellement une carte d'intensité d'activation du bulbe. Enfin cette restructuration semble modulable puisqu'on a vu que les phases des spikes n'était pas forcément bien calées sur la phase de l'oscillation γ et peuvent dépendre des paramètres (comme l'amplitude de la modulation respiratoire qui dépend de la concentration et de l'influx d'air (Grosmaître et al., 2007) qui régule l'entraînement à la rythmicité θ).

Que se passe-t-il au-delà du bulbe olfactif ?

Les cellules pyramidales du cortex piriforme sont très excitables et déchargent un spike en réponse seulement à quelques entrées (EPSPs) de la part des cellules mitrales. En particulier, des EPSPs coïncidents s'ils arrivent de façon très précises temporellement ou en train à une fréquence de 50Hz (Franks and Isaacson, 2006), (in vitro) induisent une réponse rythmique marquée (à 50Hz aussi) de la part des cellules pyramidales. Les cortex piriformes antérieur(CPa) et postérieur(CPp) qui reçoivent les entrées du bulbe semblent donc capables d'intégrer des cartes temporelles (phase-locked) arrivant de la part du BO. D'un point de vue temporel toujours, les cellules mitrales qui émettent de façon non phasées et avec un jitter temporel de plus de 10ms ne seront vraisemblablement pas intégrées efficacement par les cellules pyramidales. Ce mode d'intégration cortical pourrait expliquer en partie l'émergence d'une rythmicité γ en réponse à une stimulation sensorielle à la fois dans l'activité du PCL et dans l'activité des cellules pyramidales (spikes très phasés sur le PCL) (comm. personnelle P.Litaudon). Ceci peut expliquer pourquoi les activités entre BO et CP sont souvent très couplées (Bressler, 1987).

L'organisation spatiale du CPa reflète en partie celle du BO car les neurorécepteurs d'un certain type sont cablés via les cellules mitrales, dans un mode que l'on pourrait dire glomérulotopique² (en référence à rétinotopique) jusqu'au cortex. L'organisation périphérique reste ainsi bien organisée au niveau du CPa (Zou et al., 2001). Le CPa pourrait donc constituer une carte de filtrage temporel, ne pouvant fonctionner que dans une fenêtre temporelle précise : celle des oscillations γ . En plus de cette organisation spatiale marquée suivant l'architecture glomérulaire, la carte corticale s'enrichit de cellules pyramidales qui répondent de façon spécifique à l'activation combinée (et non partielle) de plusieurs glomérules(Zou and Buck, 2006). Sur le plan de la représentation spatiale, la « glomérulotopie » est beaucoup moins marquée. Elle devient plus diffuse et multiplexée (Zou et al., 2001).

D'après un **mode de fonctionnement perceptif dont le but est de représenter le stimulus extérieur dans son ensemble**, le système a intérêt à prendre en compte le maximum de ses caractéristiques ou ses composantes majeures. Seules les caractéristiques physico-chimiques du stimulus comptent. L'autre voie faisant appel aux fonctions cognitives cherche à former des objets à détecter dans le stimulus.

D'après les analogies faites avec d'autres systèmes sensoriels, comme le système visuel ces voies du système olfactif sont associées à des groupements d'assemblées de neurone de « type basique » ou « incrémentielle » (Roelfsema, 2006). Une assemblée de « type basique » se forme entre neurones activés par une conjonction de caractéristiques du stimulus et est plutôt sous contrôle de connexions de type feed-forward. Ces assemblées se forment plutôt dans les étapes précoces du traitement de l'information.

Les caractéristiques des activités rythmées aux fréquences γ :

1. dans les étapes précoces de la stimulation (transition I/E du cycle respiratoire)
2. guidée par les afférences du bulbaire vers le cortex (stéréotypée génétiquement)
3. faisant intervenir des interactions synaptiques faibles au niveau horizontal

laissent penser que l'information qui transite des CMs vers les structures en aval sont associées au **percept d'ensemble de l'odeur** plutôt qu'à la reconnaissance d'un objet particulier.

² Etant donné que l'organisation glomérulaire représente la carte épithéliale, on peut même parler de rhinotopie.

Une activité temporellement structurée (par l'oscillation γ) à l'échelle du bulbe prend ainsi en compte l'idée d'un percept d'ensemble de l'odeur. Il donne au bulbe olfactif la possibilité de résoudre un des problèmes de l'olfaction. Dans un schéma simplifié de BO où les tâches du système olfactif sont bien séparées en fréquences, en fonctions et en interactions synaptiques³, on peut supposer qu'il reste au système à effectuer la fonction de reconnaissance d'un objet (ou de sa segmentation), pendant les oscillations β et en faisant intervenir les interactions synaptique fortes du réseau. Ce mode de fonctionnement ferait appel à une assemblée de neurones, d'après la revue de Roelfsema, de type incrémentielle (dite aussi progressive).

6.2 Les oscillations β et la segmentation en perspective

Nous proposons une hypothèse fonctionnelle pour les oscillations β avec une démarche « a priori » en apportant des arguments en faveur de cette idée concordant avec la compréhension des dynamiques de réseau étudiées dans cette thèse. Nous insistons sur le fait que pour le moment cette hypothèse reste non vérifiée expérimentalement et regroupe moins d'arguments que pour la génération des oscillations γ .

Dans les simulations de réseau analysées dans la 2^{ème} étude, on a apporté les éléments en faveur du fait que les oscillations émergent dans les fréquences de la bande β de façon robuste et cohérente quand le réseau délivre une inhibition synaptique rapide ($\tau_{GABA} < 10ms$), synchrone et forte, quelles que soient les propriétés des neurones (type I ou II) ou les effets d'hétérogénéités.

Au niveau électrophysiologique expérimental, plusieurs arguments appuient l'idée que des interactions synaptiques fortes⁴ puissent contrôler les activités dans les fréquences β .

1. Les oscillations β se sont révélées dépendre du retour cortical excitateur sur les granules. En effet, elles disparaissent lorsque le BO est déconnecté du cortex (Martin et al., 2006).
2. Une forte augmentation de l'énergie dans la bande β précède la réponse comportementale (type GO-NO-GO) à un stimulus appris (Martin et al., 2004; Martin et al., 2006) suggérant fortement que l'animal a reconnu l'objet odorant qu'il devait détecter. Cette réponse comportementale est aussi associée à une augmentation de puissance des oscillations du PCL dans la fréquence β dans les cortex piriformes et moteurs (Hermer-Vazquez et al., 2007).
3. En général, les animaux naïfs vis-a-vis de l'odeur déclenchent des oscillations β d'énergie plus faible que chez les rats experts. C'est au cours de l'apprentissage que ce type de réponse oscillatoire se met en place.
4. Au niveau unitaire, les assemblées de cellules pyramidales du cortex peuvent avoir des activités dans les deux modes de fréquences γ ou β et peuvent se synchroniser sur les deux fréquences (avec parfois des fréquences entremêlées)(Hermer-Vazquez et al., 2007).

³ Il existe en effet une incompatibilité entre perception d'ensemble et segmentation, une bistabilité quasi exclusive entre les oscillations du PCL dans les bandes γ et β , et enfin une nature fondamentalement différentes des types d'interactions synaptiques entre couplage faible et interactions inhibitrices fortes.

⁴ On fait l'hypothèse qu'un apprentissage est associé à un renforcement synaptique spécifique entre certains neurones

On fait l'hypothèse ici que ce sont les activations renforcées de certaines CGs (au niveau somatique, spike calcique+sodique) qui auront tendance à renforcer les interactions CMs-CGs (une réponse dendrodendritique plus forte) et éventuellement « casser » le couplage faible entre CMs responsable des oscillations γ .

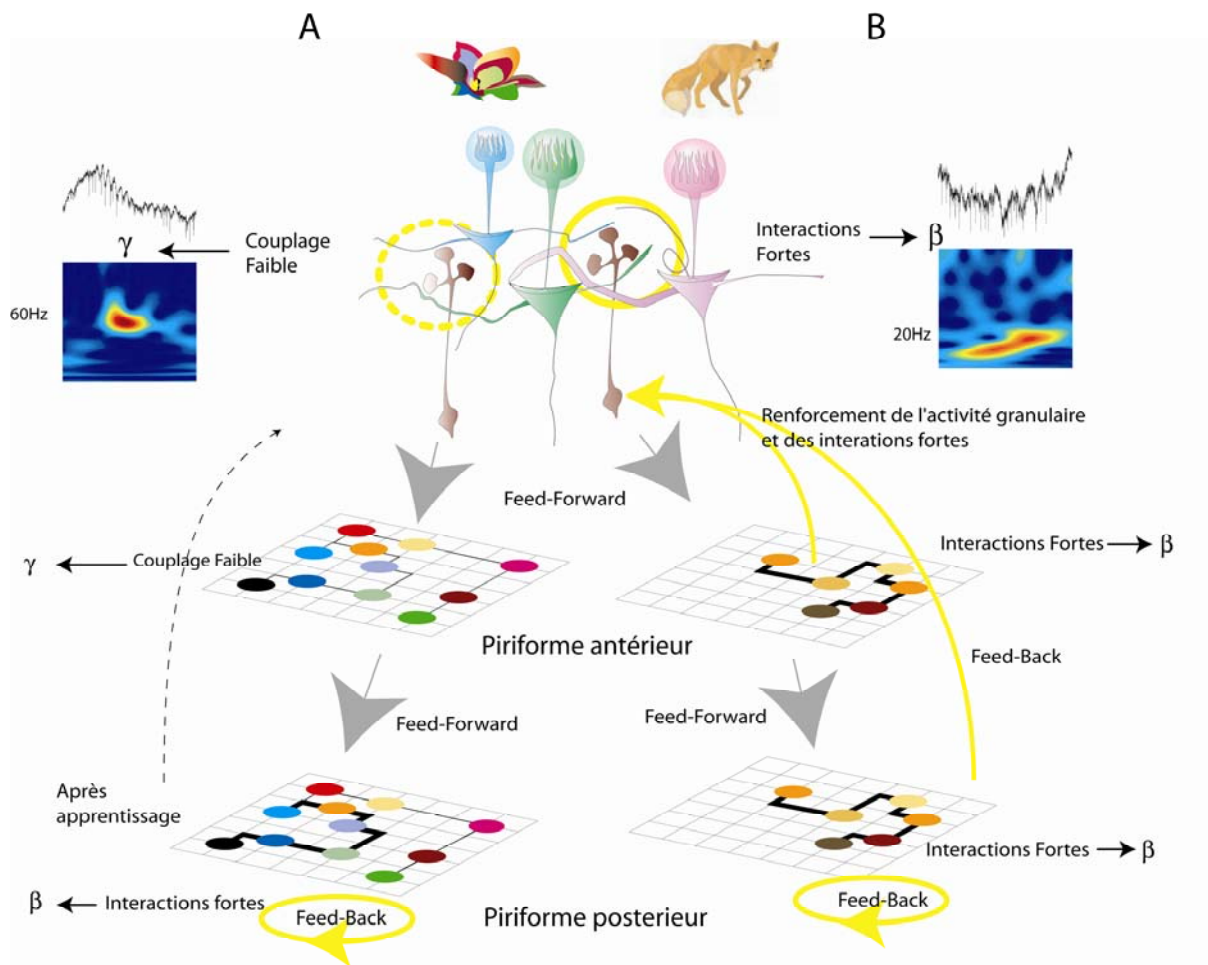
Cette hypothèse de renforcement des interactions dendrodendritiques par une activité centrifuge (potentiellement rythmique) est en accord avec les observations faites *in vitro*:

1. les CGs ont une réponse dendrodendritique plus importante si elles sont soumises au niveau de leur soma à une excitation. (une fréquence rapide ($>25\text{Hz}$) est en plus nécessaire (Halabisky and Strowbridge, 2003),
2. l'action du cortex sur les CGs peut aussi permettre de renforcer les spikes calciques (dépendant des canaux de type T activés à bas seuil) (Pinato and Midtgaard, 2003, 2005),
3. la dépolarisation induite par les spikes calciques peut induire des spikes de type sodique se propageant dans toute la CG, (Egger et al., 2003, 2005) contrairement à des activations locales des CGs par les CMs (Zelles et al., 2006),
4. divers modes d'inhibitions synaptiques touchent les CMs et dépendent de l'apprentissage (Saghatelyan et al., 2005).

6.3 Du γ au β , un modèle d'apprentissage ?

Les mécanismes d'interactions neuronales décrits ont été présentés comme plastiques et donc modulables par apprentissage. Bien qu'on ne connaisse pas les mécanismes exacts, les études présentées suggèrent que le système puisse passer d'une perception d'ensemble à une représentation de l'objet. Ces mécanismes sont résumés à la figure 4 ci-dessous.

Figure 4 : Synthèse des processus perceptif et cognitif associés aux modes d'interactions entre neurones



A : Dans le cas de présentation d'un objet inconnu, admettons une fleur, le BO est activé mais les interactions sont faibles entre mitrales. Les mécanismes de couplage faible et d'autosynchronisation se mettent en place pour transformer la carte spatiale d'activation du bulbe en une carte d'activité « phase-locked » à la fréquence γ . (type celles décrite dans la partie 3).

Après présentation de l'odeur, son apprentissage renforcé ou non selon l'utilité (nutritif, émotionnel, vital...), un circuit avec des interactions fortes peut alors se mettre en place. Ce circuit lorsqu'il est activé même faiblement pourra alors agir comme dans le cas B. Le cas est principalement gouverné par les interactions de type feed-forward et de couplage faible (dendrodendritique dans le BO ou type jonction gap dans le cortex)

B : Dans le cas d'une odeur que l'animal (un rat) connaît (par exemple un rat sait qu'il doit fuir s'il sent un renard), les circuits sont déjà fortement connectés. L'activité déclenche (même à concentration faible) directement dans le cortex piriforme antérieur ou postérieur une interaction forte (type celle décrite dans la partie 2 dans le cas de poids synaptique importants ou d'une connectivité forte). La rythmicité β engendrée se projettera sur le bulbe et induira directement cette rythmicité dans le BO et cassera les interactions faibles type « γ » ou celles induite par des odeurs type « distracteur ». La rythmicité met en jeu des interactions récurrentes de type feed-back au sein des aires respectives entre neurones de projection (pyramidales ou CMs) et interneurones et entre les aires : du cortex vers le bulbe.

Le système θ - γ - β au-delà du bulbe olfactif

Le système dynamique et fonctionnel fondé sur les trois bandes de fréquence oscillatoires θ - γ - β décrites ici pour le système olfactif existe aussi dans de nombreuses autres aires cérébrales sans que les liens aient encore été faits entre eux (Lisman, 2005; Canolty et al., 2006; Bibbig et al., 2007; Hermer-Vazquez et al., 2007). Cette thèse a donc proposé que les oscillations θ - γ - β puissent être liées par un rôle fonctionnel. Tous les éléments de preuves ne sont pas là mais précisent les pistes qui peuvent être explorées.

Le point commun et le caractère universel des assemblées neuronales sont leurs propriétés membranaires intrinsèques dont la variété de courants membranaires définissent les dynamiques (Lampl and Yarom, 1997; Hutcheon and Yarom, 2000). Les diverses études théoriques ont montré qu'il était possible de synchroniser ces oscillateurs par différents modes : selon la phase, la force et les propriétés temporelles des interactions entre eux, permettant de synchroniser spécifiquement certaines assemblées selon le mode fonctionnel favorisé par l'état système. On peut donc postuler que le système décrit dans le bulbe olfactif puisse être fonctionnel dans d'autres aires cérébrales.

Conclusion

W.J. Freeman a écrit en 1975 son livre « Mass Action in the Nervous System », pour répondre à la question : « Quels sont les mécanismes neuronaux, et quelle est la signification comportementale (on pourrait dire cognitive) des électroencéphalogrammes? ». On a réuni dans cette thèse les éléments qui décrivent les aspects mécanistiques des neurones et leurs interactions ; le lien étroit gardé avec leurs corrélats fonctionnels a permis d'élaborer une réponse pour cette question majeure en neuroscience. Les principes dynamiques du bulbe olfactif, dont la compréhension était le but de cette thèse, ont été mieux cernés et nous sommes sûrs qu'ils permettront de mieux comprendre la suite des études sur l'olfaction. On a montré que le système olfactif pouvait utiliser cette dynamique à des fins de codage. Ainsi les dynamiques de type γ et β sont en accord avec le principe des assemblées de neurones décrites récemment par Buck et son équipe, fondées sur une préorganisation du système cortical en partie selon une combinaison des structures sensorielles périphériques au niveau du cortex piriforme antérieur et en partie sur une redistribution complexe au niveau du cortex piriforme postérieur. Nous espérons pour être utile que ce travail sera compris dans ce sens.

7 Glossaire

Attracteur cyclique : Attracteur dont le régime correspond à une fonction périodique.

Codage temporel : Le codage temporel assigne une importance à la précision des temps de spikes pour la représentation d'une information dans l'activité neuronale. La synchronisation en est un cas particulier.

Cellule grand-mère : Neurone hypothétique qui répond seulement à un stimulus hautement complexe, spécifique et qui a un sens tel que l'image de sa propre grand-mère.

Taux de décharge : Nombre de spike par unité de temps

Burst : Bouffée de potentiels d'action (>2 spikes) de longueur finie qui s'étale sur quelques dizaines voire centaines de ms. Il est suivi obligatoirement par une période de silence (sans potentiel d'action) du neurone et parfois d'une période courte d'hyperpolarisation.

BO : bulbe olfactif

CV : Coefficient de Variation. C'est le ratio moyenne/écart type. On l'utilise en général pour les intervalles interspikes. Lorsqu'il est proche de 1, un train de spike est très variable. Ceci correspond à un train de spike émis avec une probabilité de Poisson. S'il est proche de zero alors le train de spike est très régulier : des intervalles interspikes constants au cours du train.

EEG : Electroencéphalogramme. Potentiel de champs électrique évoqué par l'activité global d'une structure cérébrale. Contrairement au PCL il est recueilli à la surface de la structure cérébrale.

EIF : Exponential Integrate and Fire. Ce type de modèle de neurone décrit la dynamique non-linéaire de croissance du potentiel membranaire lorsque celui approche le seuil de démission de potentiel d'action. Contrairement au LIF ou QIF, il suit une croissance exponentielle en fonction du voltage membranaire. Il se caractérise principalement par un seuil et un facteur de pente.

GABA : Gamma Amino Buteric Acid. Neurotransmetteur de type inhibiteur.

ING : InterNeuronal Gamma. Se réfère à un mécanisme de génération d'oscillation dans la bande de fréquence γ entre neurones inhibiteurs connectés entre eux.

PCL : Potentiel de champ local. C'est un potentiel de champs électrique évoqué par l'activité globale des structures neuronales environnantes. Contrairement à l'EEG, il est recueilli au sein des structures cérébrales.

PING : Pyramidal InterNeuronal Gamma. Se réfère à un mécanisme de génération d'oscillation de fréquence γ entre des neurones excitateurs et des neurones inhibiteurs.

PPSI : potentiels post-synaptiques inhibiteurs

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

PPSE : Potentiel Post-Synaptique Excitateurs

QIF : Quadratic Integrate and Fire. Il décrit le mode de croissance du potentiel membranaire lorsqu'il approche le seuil d'émission de potentiel d'action.

Raster : Type de représentation d'activité d'un réseau de neurone. L'axe des abscisses indique le temps des spikes de chaque neurone. Les ordonnées indiquent les indices ou positions des spatiales des neurones.

TD : Taux de décharge en hertz ou en spike par seconde.

THT : Tetrahydrothiophène

Annexe 1: Conférence AMS, Lyon, 2004.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Evoked gamma oscillations in the olfactory bulb : a modeling study

François David¹, Etienne Hugues², Nathalie Buonviso¹, Dominique Martinez².

(1) Neurosciences et Systèmes Sensoriels, Université Lyon1 CNRS,
50 avenue Tony Garnier, 69366 Lyon cedex 07, France.

(2) LORIA (Laboratoire Lorrain de Recherche en Informatique et ses Applications), INRIA-CNRS,
Campus Scientifique, BP 239, 54506 Vandoeuvre-Les-Nancy, France.

Recent *in vivo* experiments in the olfactory bulb of anesthetized rats have given a quite precise view of the cellular activity and of the intrinsic evoked gamma oscillation during odorant stimulation. From these results a scenario of the bulb dynamics during a respiratory cycle is drawn where the interplay between the mitral and the granule cells via the dendrodendritic synapse plays an important role. We implement this scenario using a simple model of the bulb. Our results show that the dendrodendritic synapse is able not only to reproduce the appearance of the gamma rhythm at the end of inspiration but also to explain numerous related *in vivo* observations. In particular, an odor-like stimulation evokes a specific spatio-temporal activity pattern where lateral inhibition plays an important role. The simplicity of the model allows to explain the origin of the gamma oscillation and to understand the network dynamics.

INTRODUCTION

Several neuronal systems present an oscillatory behavior, a phenomenon which has been shown to play an important role in sensory perception, information processing and memory formation (Varela *et al.*, 2001). In response to odor presentation, the mammalian olfactory bulb present beta (15-30 Hz) and gamma (30-80 Hz) oscillations (Freeman, 1975; Heale & Vanderwolf, 1994). Only the latter has been shown to result from the intrinsic bulbar circuitry (Gray & Skinner, 1988; Neville & Haberly, 2003; Martin *et al.*, 2004), but its origin is still a subject of debate. A large body of data demonstrates that oscillations in the 12-80 Hz range are inextricably linked to the behavior of interneurons (see (Whittington *et al.*, 2000) for review). Even if gap junctions between the inhibitory granule cells (GCs) have been shown to contribute to 20-70 Hz oscillations in bulb slices (Friedmann & Strowbridge, 2003), the dendrodendritic chemical synapse between excitatory mitral cells (MCs) and GCs has been shown to play a major role in this oscillation (Mori & Takagi, 1977; Gray & Skinner, 1988; Eeckman & Freeman, 1990; Lagier *et al.*, 2004). The goal of the present study is to investigate this role.

Recent *in vivo* observations in anesthetized rats have given a deeper insight into the bulb dynamics during the 2-3 Hz respiratory cycle. The MC response during this cycle witnesses three phases (Cang & Isaacson, 2003): at the beginning, the firing frequency of the excited MCs increases, coming from an odor-induced EPSC pattern; a little later, the GCs begin to fire, in response to MCs' excitation; then, the spike trains of firing MCs seem to lock around 50 Hz. On another hand, local field potentials (LFP) show the appearance of a 50-60 Hz gamma oscillation around the inspiration-expiration transition (Buonviso *et al.*, 2003). These observations, together with some arguments that MC and GC populations could fire alternatively during this oscillation (Eeckman & Freeman, 1990), suggest that the oscillation appear by the interplay between the MCs and the GCs when both are activated.

Recent theoretical investigations of networks of excitatory and inhibitory cells have shown that such an interplay can lead to a network oscillation (Whittington *et al.*, 2000; Börgers & Kopell, 2003; Martinez & Hugues, 2003; Hugues & Martinez, 2004). Some previous modeling

studies of the bulb have exhibited an oscillation resulting from the network dynamics (Linster & Gervais, 1996; Davison *et al.*, 2003), but the underlying mechanisms remained unclear, mainly because of the complexity of the model. For this reason, we will use in our model a minimal number of parameters.

In the following, we first describe the bulb anatomy and physiology. Then, we present the model and compare numerical simulations with experimental data. In conclusion, we criticize our simple approach and draw some future research lines.

BIOLOGICAL CONSIDERATIONS

Anatomy

We focus our study on the olfactory bulb (OB) of the rat, an animal for which there is a majority of available anatomical data and electrophysiological recordings concerning this structure. Located in front of the rat brain, the bulb receives the olfactory input from the olfactory sensory neurons (OSNs) located in the nasal cavity and, hence, is the second stage of the olfactory pathway. This ovoid-shaped neural unit is organized in concentric layers of different cells. In this paper, we will only consider the influence of the two predominant classes of neurons : the MCs which receive their input from OSNs and relay information to the cortex and the local GCs, which are reciprocally connected to MCs. Tufted cells, which are another class of cells relaying information to the cortex, are not considered here because of their variety and the lack of information about them. In the bulb, the excitatory-inhibitory loop implemented by the MC-GC layer is thought to underlie the fundamental sensory processing (for review see (Shepherd, 1972; Lowe, 2003)). About 60, 000 MCs (Royet *et al.*, 1998) are grouped in clusters of 10-15 cells : in each cluster, the primary dendrites of these cells concentrate in a restricted spherical space, called a glomerulus, where they receive EPSPs from a family of OSNs. One family of OSNs corresponds more or less to the expression of a unique receptor gene, even if this question is still debated (Mombaerts, 2004). For the rat, the number of glomeruli is evaluated to 4, 000 (Royet *et al.*, 1998) and the number of GCs to 9, 000, 000 (Shepherd, 1972). The secondary dendrites of MCs, arranged tangentially to the MC-GC layer and about 1.5 mm long, cover approximately

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.

25% of this layer and connect reciprocally with GCs' dendrites. A particular MC connects with an average of 17, 000 all different GCs and a particular GC with an average of 110 different MCs (see (Davison, 2000) and (Mori *et al*, 1983) for rabbit data).

Physiology

Dendritic membranes of MCs and GCs are active, i.e. their ion-channel composition makes them able to generate and transmit action potentials along their whole distance (Charpak, 2001). The OSNs' glomerular current initiate spikes in the primary dendrite or in the soma of MCs (Shen *et al*, 1999; Chen *et al*, 2002). From the soma, these spikes actively propagate in the whole secondary dendrite (Xiong & Chen, 2002) where synapses release glutamate. The AMPA-R and NMDA-R glutamatergic membrane receptors on the GC dendrites partly fix it and induce two different membrane depolarization currents (see (Schoppa & Urban, 2003) for review) : the fast AMPA current (rise time $\tau_r=0.3\text{ms}$ and decay time $\tau_d=3\text{ms}$) (Cang & Isaacson, 2003) and the slow NMDA one ($\tau_r=52 \pm 10\text{ms}$, $\tau_d=343 \pm 48\text{ms}$) (Schoppa *et al*, 1998). The GC EPSP amplitude is mainly due to the AMPA-R (Schoppa *et al*, 1998).

A clear understanding of the GABA release on the GC dendritic tree is still lacking. MCs have been shown to receive IPSCs even from non-firing GCs (Jahr & Nicoll, 1980 & 1982), a result which has been confirmed recently (Lagier *et al*, 2004). Furthermore, calcium imaging has shown that the GC calcium currents -which promote the release of GABA- can be local or global (Egger *et al*, 2003). The consequences of the insufficient knowledge of what activates a GABA synapse is that the amount of inhibitory drive received by a particular MC is largely unknown. The composite IPSC received by a given MC through its GABA-R receptors has been found to have a decay time of about 20ms (Schoppa *et al*, 1998), indicating that the decay time of a single synaptic GABA current is shorter.

THE MODEL

We consider a network representing the chemically coupled MC-GC layer. As we want to gain more insight into the bulb dynamical behavior, the elements of our model are chosen to imitate the dynamics of real ones but, at the same time, the number of parameters is kept as low as possible.

Neuronal models have been inferred from the dynamical behavior of previously developed multi-compartmental conductance based models of MCs and GCs (Bhalla & Bower, 1993; Davison, 2000). As their firing frequency response curve to a constant current was found to increase from zero at the threshold current (type I excitability), the one-variable quadratic integrate-and-fire neuron model or theta neuron model (Ermentrout & Kopell, 1986; Ermentrout, 1996) was chosen for both cell types. Their parameters were fitted from the response curves and the dynamical behavior of these resulting models were found to follow the original one quite well. AMPA and GABA synaptic currents are modeled by decaying exponential currents with time decays $\tau_{\text{AMPA}}=3\text{ms}$ and $\tau_{\text{GABA}}=6\text{ms}$ respectively. In a first approximation, partly justified by insufficient biological understanding (see the above discussion), the GABA release has been considered to be always global (i.e. at all GC synapses) and only when

the GC fires. In the network, these two approximations have somehow opposite effects and their consequences should at least partly compensate. In any case, as will be discussed below, what is important is the amount of inhibitory drive a MC receives in the network, and this value is mainly controlled by the synaptic conductance of the GABA current. The value of both synaptic conductances were chosen in a range for which the network oscillates in response to stimulation. The real dynamical time scales of the cells and synapses have been kept in our model : thus, to get close to the bulb dynamics, the synaptic conductances together with the number of cells and connections are adapted in the model (see below) so that the cells receive a realistic amount of synaptic current. NMDA synaptic currents are discarded for simplicity because they are thought to play no active role in the appearance of the fast oscillation. Actually, as the network period is short as compared to the decay time of the NMDA current, the main effect of this current is thought to make GCs more excitable : the fast oscillation is believed to be induced by the fast AMPA and GABA synaptic currents, as simulation results with and without NMDA-R receptors support this hypothesis (Davison *et al*, 2003 : cf. Figure 11). At last, as considered unessential here, synaptic and conduction delays are neglected.

As the bulb contains many neurons connected in an apparently isotropic way within the cell layers (Mori *et al*, 1983), it is possible -and convenient for simulation purposes- to consider a doubly-reduced version of the real bulb. The first step is a dimensional reduction from the ovoid-shaped bulb to a one dimensional ring-shaped model where the essential spatial characteristics of the connectivity are kept : the covering proportion of the MC secondary dendrites and their connection probability which decreases with distance (Davison, 2000) -exponentially here. The second step consists in reducing the number of neurons, keeping the 1/150 ratio between MC and GC populations. As synapses are reciprocal, this ratio is also the one between the mean number of synapses for a GC and for a MC. Due to their similar activity profiles (Buonviso *et al*, 1992), only 4 MCs per glomerulus are used.

RESULTS

The simulation results presented here have been done for 25 glomeruli, 100 MCs, 15000 GCs and with an average number of 1500 synapses for a MC and 10 for a GC.

Homogeneous stimulus

We first stimulate the network with an homogeneous stimulus to avoid the complex spatial activity pattern induced by an inhomogeneous odorant stimulation : this allows to study the temporal behavior of the network. All MCs are stimulated with the same respiratory-related glomerulus EPSC (see Figure 1, *top*), whose shape follows the experimentally measured one (Cang & Isaacson, 2003), with 10 % added noise representing the incoherent arrival of OSNs' action potentials. The network response is shown in Figure 1 (*bottom*). Before stimulation ($t < 50\text{ms}$), MCs spontaneously fire at a frequency of about 3 Hz (Cang & Isaacson, 2003) : their random initial state and the lack of inhibition makes them fire asynchronously. After stimulus onset, MCs' firing frequencies increase as a result of increasing excitation. After some time, GCs begin to fire when the incoming MCs' EPSCs make their input current larger than their threshold current. After this time, the MC

and GC populations are quite synchronized : the MC population makes the GC one fire just after, and a silent period follows during which the inhibitory drive received by the MC population from the GCs prevents its firing. This leads to a rhythmic network behavior whose frequency is in the gamma range: its instantaneous value increases with the instantaneous stimulus EPSC amplitude, and reaches 33 Hz here.

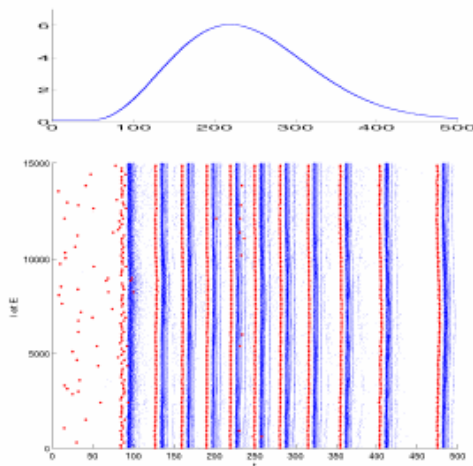


Figure 1: Network response to an homogeneous stimulation of the MCs during a respiratory cycle. *Top* : stimulation EPSC, beginning at 50 ms. *Bottom* : raster plot for MCs (large dots) and GCs (small dots). Before stimulus, MCs have a spontaneous activity. After stimulus onset, the network oscillates as the result of the alternative firing of well synchronized MC and GC populations. Time is in ms.

The relatively tight synchronization of the MC and GC populations is an example of a pyramidal-interneuron network gamma (PING) oscillation (Whitington *et al.*, 2000). A PING oscillation emerges when excitatory cells are synchronized by the strong inhibitory current they receive from the inhibitory cells and vice-versa, even when connectivity is sparse (Börgers & Kopell, 2003) and input currents are noisy (Hugues & Martinez, 2004). The present results show that spatial connectivity and time varying inputs still allow a PING oscillation. Practically, such an oscillation can emerge in a given network only for adapted input currents and synaptic conductances. The main part of the oscillation period is taken by the silent period, which increases with the time decay of the inhibitory synaptic current and the inhibitory drive and decreases with the input current (Börgers & Kopell, 2003; Hugues & Martinez, 2004).

Odor-like stimulus

An odor-like stimulus is applied to the network giving the same EPSC amplitude to all MCs which receive their afferent current from the same glomerulus. The temporal shape of the glomerulus-specific EPSCs are nevertheless homothetic (Cang & Isaacson, 2003) and have the same shape as in the former stimulation (see Figure 1). Figure 2 shows the network response to the presentation of an odor-like stimulus which activates 15 glomeruli (60%).

As previously, the network displays an oscillatory behavior. However, this oscillation is now localized to regions corresponding to sufficiently activated but not necessarily homogeneous glomerular regions or groups. This shows that the PING oscillation can develop locally even in response to time-varying heterogeneous inputs. These groups of glomeruli do not have to be activated in a rigorously contiguous way to elicit a spatially coherent

oscillation : the extent of dendrodendritic connections up to distances corresponding to about 3 glomeruli can explain this. The resulting lateral inhibition can even control the firing of MCs at this distance (as shown in the middle of Figure 2, *top right*). The overall spatio-temporal firing pattern is stimulus-specific as repeated presentations of the same stimulus have shown to induce the same pattern. This strongly corroborates the fact that gamma oscillations have been shown to exhibit an odor-specific spatial pattern for their amplitude and phase (Freeman, 1975; Neville & Haberly, 2003). The oscillation frequency is slightly lower here (28 Hz) than for the homogeneous stimulation (33 Hz), a fact which is to be related to the higher temporal spread of MC and GC populations firings. The global MC population firing (see Figure 2, *bottom*) oscillates at the network frequency but present broad firing peaks : a similar behavior has been found experimentally (Eeckmann & Freeman, 1990; Kashiwadani *et al.*, 1999; Lagier *et al.*, 2004).

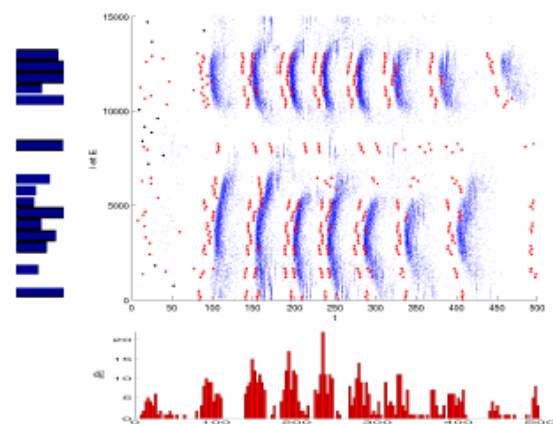


Figure 2: Network response to an odor-like stimulation of the MCs during a respiratory cycle. *Top left* : glomeruli EPSC amplitude pattern corresponding to an odorant stimulation. *Top right* : raster plot for MCs (large dots) and GC (small dots). After stimulus onset, the network presents localized oscillations corresponding to sufficiently activated glomerular regions. *Bottom* : histogram of the firings of the MC population (bin width : 3 ms).

MCs belonging to the same glomerulus have been shown to display similar activity profiles -either excited or inhibited, and MCs belonging to close glomeruli tend to have different activity profiles (Buonviso & Chaput, 1990) : this tendency is found in our results (see Figure 2, *top right*). MCs belonging to the same glomerulus are quite synchronized. A consequence of the lateral inhibition is that the activation level of a given glomerulus alone does not allow to predict the firing times of the corresponding MCs : if it was so, the more a glomerulus is stimulated the more the corresponding MCs should fire earlier after inhibition. Thus, inhibition by the granule cells is shown here to map, in a non-trivial way, the spatial activation pattern of the glomerular layer into a temporal firing pattern of the MCs.

DISCUSSION

In this paper, we have shown using a simple model that the evoked gamma oscillations in the bulb can result from the fast dendrodendritic synaptic currents between MCs and GCs. Furthermore, the simulation results have shown to display many of the known spatio-temporal characteristics of the bulb dynamics during gamma oscillations. For these reasons we conclude that, among all

biological mechanisms occurring in the bulb, the fast dendrodendritic synaptic currents could be the most important for the appearance of the gamma oscillation. Even if not fundamental in the appearance of this oscillation, other mechanisms like gap junctions (see below) might contribute substantially in what occurs precisely during it.

A present drawback of the present model is that it displays a quite lower oscillation frequency than the observed one, in the 50-60 Hz range (Buonviso *et al.*, 2003). One reason is that, already in this simple model, the oscillation frequency depends on many network parameters that we did not try to adjust to get the right frequency. Another reason is related to the loose synchronization of GCs (see Figure 2, *top right*) which induces a later firing of the MCs. GCs are not well synchronized because they receive different synaptic currents, a tendency which is particularly visible here due to the small number of afferent connections. Nevertheless, as gap junctions have been shown to be necessary to observe fast oscillations (Friedmann & Stowbridge, 2003), adding gap junctions between GCs in our model would probably enhance their synchronization as it has been observed in simulations of inhibitory networks (Bartos *et al.*, 2002).

The conclusions of the present study are limited by the small number of constituents kept from the original bulb in the model. Some previous modeling studies were able to draw conclusions concerning the functional properties of the bulb (see for ex. (Linster & Gervais, 1996; Li & Hertz, 2000)). In order to move in this direction, and also to validate the present conclusions, future work will include more biological constituents.

Bibliography :

- Bartos, M., Vida, I., Frotscher, M., Meyer, A., Monyer, H., Geiger, J.R.P., and Jonas, P. (2002). *Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:13222-13227.
- Bhalla, U.S and Bower, J.M. (1993). *Exploring parameter space in detailed single neuron models : Simulations of the mitral and granule cells of the olfactory bulb*. J. Neurophysiol., 69:1948-1965.
- Börgers, C., Kopell, N. (2003). *Synchronization in networks of excitatory and inhibitory neurons with sparse, random connectivity*. Neural Comput. 15:509-538.
- Buonviso, N & Chaput, M., (1990). *Response similarity in olfactory bulb output cells : electrophysiological study using simultaneous single-unit recording*. J Neurophysiol., 1990, 63, 447-454.
- Buonviso, N., Chaput, M.A., and Berthommier, F. (1992). *Temporal patterns analyses in pairs of neighboring mitral cells*. J. Neurophysiol. 68:417-424.
- Buonviso, N., Amat, C., Litaudon, P., Roux, S., Royet, J.P., Farget, V., Sicard, G. (2003). *Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle*. Eur. J Neurosci. 17(9):1811-1819.
- Cang, J., Isaacson, J.S. (2003). *In Vivo Whole-Cell Recording of Odor-Evoked Synaptic Transmission in the Rat Olfactory Bulb*. J. Neurosci. 23(10):4108-4116.
- Charpak, S., Mertz, J., Beaupaire, E., Moreaux, L., Delaney, K. (2001). *Odor-evoked calcium signals in dendrites of rat mitral cells*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:1230.
- Chen, W. R., Shen, G.Y., Shepherd, G. M., Hines, M. L., and Midtgaard, J. (2002). *Multiple Modes of Action Potential Initiation and Propagation in Mitral Cell Primary Dendrite*. J. Neurophysiol. 8:2755-2764.
- Davison A.P. (2000). *Mathematical modelling of information processing in the olfactory bulb*. Ph.D. thesis, University of Cambridge.
- Davison, A.P., Feng, J., Brown, D. (2003). *Dendrodendritic inhibition and simulated odor responses in a detailed olfactory bulb network model*. J. Neurophysiol. 90:1921-1935.
- Eeckman, H., and Freeman W.J. (1990). *Correlations between unit firing and EEG in the rat olfactory system*. Brain Res. 528, 238-244.
- Egger, V., Svoboda, K., Mainen, Z.F. (2003). *Mechanisms of lateral inhibition in the olfactory bulb: efficiency and modulation of spike-evoked calcium influx into granule cells*. J. Neurosci. 23: 7551-7558.

- Ermentrout, G. B., and Kopell, N. (1986). *Parabolic bursting in an excitable system coupled with a slow oscillation*. SIAM J. Appl. Math. 46:233-253.
- Ermentrout, G. B. (1996). *Type I Membranes, phase resetting curves, and synchrony*. Neural Comput. 8: 979-1001.
- Freeman, W.J. (1975). *Mass Action in the Nervous System*. Academic Press, NY.
- Friedmann, D., and Stowbridge, B.W. (2003). *Both electrical and chemical synapses mediate fast network oscillations in the olfactory bulb*. J. Neurophysiol. 89:2601-2610.
- Gray, C.M., Skinner, J.E. (1988). *Centrifugal regulation of neuronal activity in the olfactory bulb of the waking rabbit as revealed by reversible cryogenic blockade*. Exp. Brain Res. 69: 378-386.
- Heale & Vandervolf, (1994). *Dendate gyrus and olfactory bulb responses to olfactory and noxious stimulation in urethane anaesthetized rats*. Brain Res. 6 52 235-242.
- Hugues, E., and Martinez, D. (2004). *Encoding in a network of sparsely connected spiking neurons : application to locust olfaction*. Comput. Neurosci Meeting (Baltimore, USA).
- Jahr, C.E., Nicoll, R.A. (1980). *Dendrodendritic Inhibition : Demonstration by Intracellular recording*. Science 207: 1473-1475.
- Jahr, C.E., Nicoll, R.A. (1982). *An intracellular analysis of dendrodendritic inhibition in the turtle in vitro olfactory bulb*. J. Physiol. (Lond) 326: 213-234.
- Kashiwadani, H., Sasaki, Y.F., Uchida, N., Mori, K. (1999). *Synchronized oscillatory discharges of mitral/tufted cells with different receptive ranges in the rabbit olfactory bulb*. J. Neurophysiol. 82: 1786-1792.
- Lagier S., Carleton A., Lledo, P.M., (2004) *Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates gamma oscillations in the rat olfactory bulb*. J Neurosci.
- Li, Z, and Hertz, J. (2000). *Odour recognition and segmentation by a model olfactory bulb and cortex*. Network: Comput. Neural Syst. 11:83-102.
- Linster, C., and Gervais, R. (1996). *Investigation of the role of interneurons and their modulation by centrifugal fibers in a neural model of the olfactory bulb*. J. Comput. Neurosci. 3: 225-246.
- Lowe, G (2003). *Electrical Signaling in the Olfactory Bulb*. Curr. Opin. Neurobiol. 13 (4): 476-481.
- Martin, C., Ravel, N. Gervais, R. (2004), personal communication.
- Martinez, D., Hugues, E. (2003). *A spiking neural network model of the locust antennal lobe: towards neuromorphic electronic noses inspired from insect olfaction*. NATO Adv. Res. Workshop on «Electronic Noses/Sensors for Detection of Explosives » (Coventry, U.K).
- Mombaerts, P. (2004). *Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited*. Curr. Opin. Neurobiol. 14(1):31-36.
- Mori, K., Takagi, S.F. (1977). *Inhibition in the olfactory bulb: dendrodendritic interaction and their relation to the induced waves*. In: Food intake and chemical senses (Katsuki K, Sato M, Takagi SF, Oomura Y, eds), pp 33-43. Tokyo: University of Tokyo.
- Mori, K., Kishi K., Ojima H. (1983). *Distribution of dendrites of mitral, displaced mitral, tufted, and granule cells in the rabbit olfactory bulb*. J. Comp. Neurol. 219:339-355.
- Neville, K.R., and Haberly, B.H. (2003). *Beta and gamma Oscillations in the Olfactory System of the Urethane Anesthetized Rat*. J. Neurophysiol. 90:3921-3930.
- Royet J.P., Distel H., Hudson R., Gervais R. (1998). *A re-estimation of the number of glomerular and mitral cells in the olfactory bulb of rabbit*. Brain Res. 788: 35-42.
- Schoppa, N. E., Kinzie, J. M., Sahara, Y., Segerson, T. P., and Westbrook, G. L. (1998). *Dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb is driven by NMDA receptors*. J. Neurosci. 18(17):6790-6802.
- Schoppa, N.E., and Urban, N.N. (2003). *Dendritic processing within olfactory bulb circuits*. Trends in Neurosci. 26:501.
- Shen, Y., Chen, W.R., Midtgaard, J., Shepherd, G.M., and Hines, M. (1999). *Computational Analysis of Action Potential Initiation in Mitral Cell Soma and Dendrites Based on Dual Patch Recordings*. J Neurophysiol. 82:3006-3020.
- Shepherd, G.M. (1972). *Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb*. Physiol. Rev. 52: 864-917.
- Varela, F.J., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J. (2001). *The brainweb : phase synchronization and large-scale integration*. Nature Rev. Neurosci. 2: 229-239.
- Whittington, M.A., Traub, R.D., Kopell, N., Ermentrout, B., Buhl, E.H. (2000). *Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics*. Int. J. Psychophysiol. 38: 315-336.
- Xiong, W., and Chen, W.R. (2002). *Dynamic gating of spike propagation in the mitral cell lateral dendrites*. Neuron 34: 115-126.

Annexe 2 : Conférence CNS, Madison, 2005

Slow and fast inhibition can lead to fast oscillation in the olfactory bulb

François David (1,2), Etienne Hugues (1), Nathalie Buonviso (1)

(1) CNRS UMR5208, Neurosciences Systèmes Sensibles, Lyon, France, (2) Cornell University, Dept Neurobiology and Behavior, Ithaca NY, USA

1 Introduction

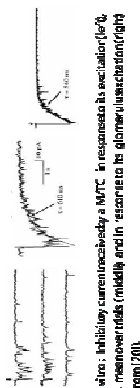
When activated, the mammalian olfactory bulb (OB) local field potential (LFP) exhibits fast oscillation in the gamma frequency range (30–80 Hz) [1, 18] during which the encoding of the odor is believed to occur. Although the OB receives projections from other brain areas, this fast oscillation is intrinsic to the OB [8] and is thought to result from the interplay between the excitatory mitral/tufted cells (M/TCs) and the inhibitory granule cells (GCs) [17]. Due to quiescence, mitral cells only partly reveal cellular and synaptic mechanisms: the origin of this fast oscillation is still debated, starting from the known mechanisms, we propose a scenario for this oscillation and illustrate it by network simulations. In vivo experiments in anesthetized rats have measured LFP and M/TCS activity [1]. The network simulations show a good agreement with these experimental results.

2 Observations and Interpretation

Synapses
Synapses between M/TCS, secondary dendrites and GCs spines are reciprocal. An M/TC releases glutamate that activates GC's fast AMPA and slow NMDA receptors. A GC releases GABA that activates M/TCS fast GABA_A receptors [11].

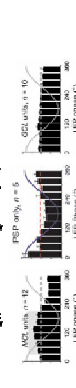
- GABA release
 - Induced by Ca in GC spines [9, 11].
- M/TC firing induces Ca increase in the GC spine with slow decay (? 500 ms) [6]. This increase occurs either at a single (per/loc) or at all spines when a low threshold Ca spike (LTS) is emitted (global) [15, 6]
- self-inhibits lateral inhibition, but slowly decaying.
- GCs fire at low frequencies (? 2 Hz) [20], but have spikes at high frequency up to ? 250 Hz [18]
- A single EPSC can induce GABA release in particular conditions [21].
- Fast lateral inhibition.

- In vitro (per slice)**
 - Activation of one M/TC or one glomerulus : Numerous single fast GABA_A currents appear randomly in time, leading to a slowly decaying current (? 350–600 ms) [20, 10, 5, 7]. NMDA is necessary for a slow current [20].



In vitro: inhibitory currents evoked by a M/TC in response to exocytosis (left), to neuromodulator (middle) and in response to glomerular activation (right) (Prami 2001).

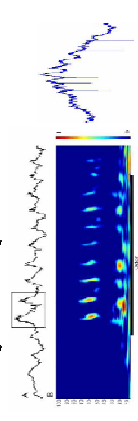
- Activation of slice network :**
 - Fast (20–80 Hz) LFP oscillation.
 - Blocking of GABA_A receptors abolishes oscillation and increases dramatically M/TCS firing [13].
- Relative to the LFP oscillation phases : modulation of M/TCS firing, not for GCs. A fraction of PSPs is mediated (following M/TCS firing), the remaining not [13].



In vivo : mean distribution of M/TCS spikes (left), recorded PSPs (middle) and mean distribution of GCs spikes relative to the phase of the LFP oscillation (right) (Prami 2001).

In vivo (anesthetized rats)

- Fast (30–80 Hz) LFP oscillation around the inspiration/expiration (IE) transition [1].
- M/TCS firing frequency ? 20–50 Hz [4] with burst of activity around the EPSC maximum (?), corresponding to IE transition.
- Modulation of M/TCS firing relative to the oscillation phase [2]. The same has been observed for the behavioral phase [19].
- The firing of M/TCS is irregular.



Anesthetized under odor stimulation. Left: LFP signal and its time-frequency representation (color scale) corresponding to the transition. Right: Signal showing LFP and spikes of a M/TC during the gamma burst.

How a fast network oscillation can be explained?

- Slow and fast processes of GABA release coexist.
- Slow and fast inhibitory currents are observed in the network, sometimes simultaneously.
- Hypothesis :**
 - A GC receives a mean of 7–100 synapses from M/TCS and its response depends on their activity.
 - The activation of a few M/TCS could favor GC activation (slow) NMDA receptors, leading to GABA release in a random in time, due to GC's random initial state.
 - The activation of enough M/TCS could favor GC activation (fast) AMPA receptors, leading to GABA release at more precise times, after M/TCS firing.

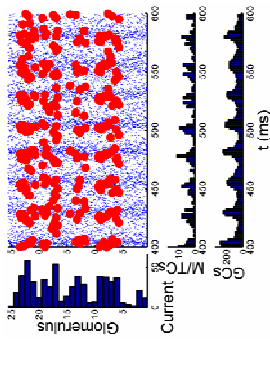
? The activation of a sufficient part of the network could induce a fast oscillation

3 Model

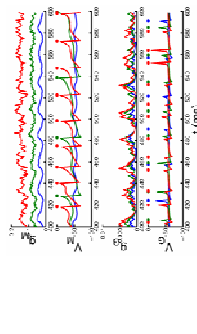
- Cells: Type I neurons (3); 100 M/TCS (25 glomeruli) and 1000 GCs.
- Conductance based synapses: AMPA, NMDA, GABA_A and slow and noisy self-inhibitor for M/TCS.
- Sparsely random connectivity.
- Stimulus: strongly heterogeneous and noisy (odorant-like).

3.1 Network behavior

- A fast network oscillation in the gamma range can emerge in spite of slow inhibition and strong stimulus heterogeneity.
- M/TCS firing and global GABA release from GCs are locked to the LFP.
- Less activated M/TCS are silent? Lateral inhibition.
- Slow inhibition induces irregular firing of M/TCS.



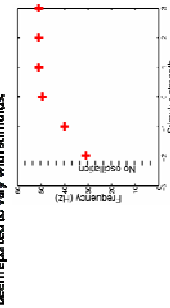
Network activity simulations of the glomerular layer (left), raster plot of M/TCS (red dots) and GCs (blue dots) (right) and population activity histograms of M/TCS and GCs (bottom).



Synaptic activity and membrane potential of 3 M/TCS (top). Same for 3 GCs (bottom).

3.2 Influence of the stimulus

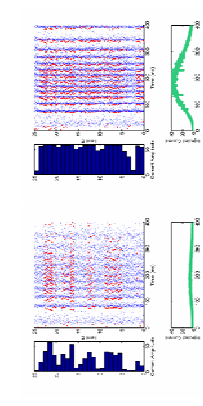
The LFP oscillation frequency and the level of M/TCS activity have been reported to vary with stimulus.



- Network oscillation frequency is a function of the stimulus strength.
- Network oscillation frequency is a function of stimulus strength with a plateau at high strength, and increasing M/TCS population activity.
- Increasing stimulus strength leads to increasing oscillation frequency with a plateau at high strength, and increasing M/TCS population activity.

3.3 Odorant stimulation

Under anesthesia, M/TCS receives from a glomerulus slow and noisy EPSC [2]. The duration of the fast oscillation increases with odor concentration [14].



Network activity for stimulus with (left) and without higher energy input. For each glomerulus, the raster plot of the network activity (left), temporal current traces (middle) and population activity histograms (right).

- Fast network oscillation around EPSC's maximum.
- Its frequency and duration increase with stimulus strength.

4 Discussion

We have shown that, although slow and fast inhibition coexist in the olfactory bulb, a fast network oscillation can emerge. Fast excitatory and inhibitory processes can induce the oscillation. Slow inhibitory processes control the M/TCS activity and make their firing irregular. Color coding: The identity of the firing M/TCS seems characteristic of the stimulus. This suggests that, despite M/TCS firing irregularity, this group of M/TCS could be recognized in downstream areas.

References

[1] Buonviso N, Arnst C, Lhuissier P, Reiss S, Reget JP, Fugère V, Sirete G. (2003) Eur J Neurosci 25(8): 1813-1819.
 [2] Cangji A, Isaacowitz S. (2003) J Neurosci May 15 23(18):4108-16.
 [3] David F, Hugues E, Prami J, Brown D. (2003) J Neurophysiol 90: 1937-1953.
 [4] Dehaene S, Auhl M, Champak S. (2003) J Neurosci Jul 23 23(30):553-60.
 [5] Egorov V, Svoboda K, Malenka ZC. (2003) J Neurosci Aug 20 23(33):7511-8.
 [6] Egorov V, Svoboda K, Malenka ZC. (2005) J Neurosci Apr 6 25(14):321-30.
 [7] Fourcaud-Trocmé N, Fernández-Golán R, Ermentrout GB, Urban NN. (2004) Soc Neurosci Abstr 30:472.5.
 [8] Gray CM, Singer JE. (1989) Exp Brain Res 80:379-385.
 [9] Häublinger F, Schmidt R, Fritschy JM, Streubelger HW. (2000) J Neurosci Jul 12 20(28):7434-44.
 [10] Isaacowitz S, and Swoboda ZC. (2003) J Neurosci Aug 20 23(33):7511-8.
 [11] Kailasham H, Sarali YF, Jichia N, Mor K. (1999) J Neurophysiol 82:1768-72.
 [12] Lagarias J. (2001) Proc Math Acad Sci 98(7): 33-36.
 [13] Lagarias J, Carlson A, Lledo PM. (2004) J Neurosci 24(18): 4388-4392.
 [14] Reel GR, Hübner JB. (2003) J Neurophysiol 90:3321-30.
 [15] Pina IG, Miguel J. (2003) J Neurophysiol 90:5334-41.
 [16] Prami J, Hugues E. (2005) J Neurophysiol 93:2657-2664.
 [17] Paul W, Srinivasan M. (1983) J Neurophysiol 47: 184-95.
 [18] Reel GR, Clark RP, Miller C, Gerschlager W, Hugues E, Kelly-Rubio JC, Benard O, Gheisler R. (2005) Eur J Neurosci 17:2350-8.
 [19] Riquart D, Koulakov A, Ollinger F, Germain A. (2005). Computational and Systems Neuroscience 2005 Salt Lake City, USA.
 [20] Schoepfle K, Kraljević M, Sabo Y, Segerson TP, Westbrook CL. (1998) J Neurosci 18:6899-902.
 [21] Schoepfle K, Westbrook CL. (1999) Net Neurosci Dev 2(12):104-3.

Annexe 4 : Conférence INMED, La Ciotat, 2006

Mitral cell response during Local Field Potential gamma-band oscillation in the olfactory bulb of anesthetized rats: experiments and model

F. David^(a), T. Cenier^(a), E. Hugues^(b) and N. Buonviso^(a)

a) Neurosciences & Systèmes Sensoriels, Université Lyon 1 – CNRS, UMR 5020, 50 avenue Tony Garnier, Lyon, France.

IFR 19, Institut Fédératif des Neurosciences de Lyon.

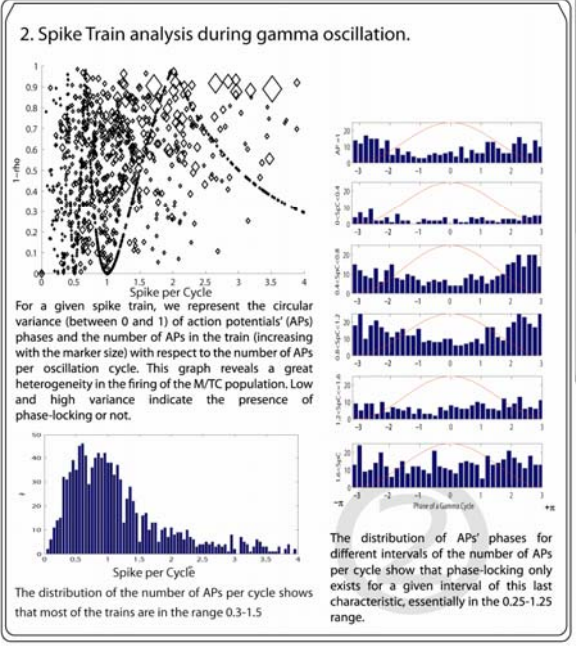
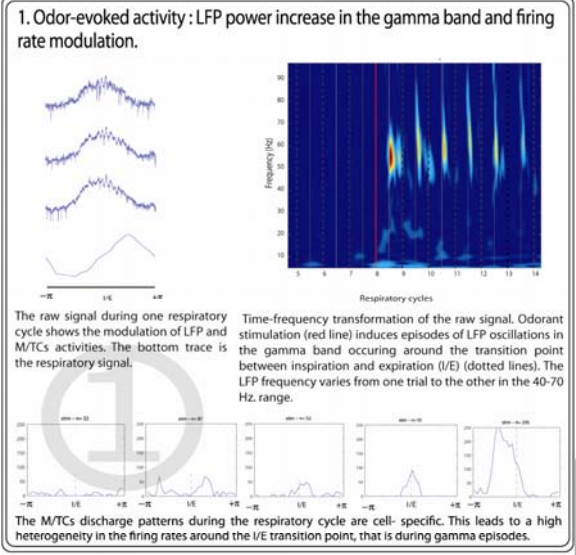
b) Department of Physics, University of Buffalo, Buffalo, NY, USA.

* These authors contributed equally to this work



One of the major goals of olfactory studies is to understand the relation between the odorant stimulus and bulbar electrophysiological activity. During odorant stimulation, the local field potential (LFP) exhibits a prominent increase of its oscillatory activity in the gamma band. Also the firing of OB principal relay cells, mitral and tufted cells (M/TCs), is modulated during the respiratory cycle. First, we analyzed the relations between the firing of the measured M/TCs and the phase of the gamma oscillation. Then, we study theoretically the response of M/TCs to in vivo-like inputs during the gamma oscillation episode. This modeling approach has unraveled a mechanism underlying the different behaviors observed experimentally.

methods : Experiments
Bulbar activity was recorded as a broadband signal (0.1 Hz to 5 kHz) using 16-channel silicon probes in the M/TC layer. The signal from each electrode was filtered at two band-pass settings to record LFPs (0.1-200Hz) and unit activity (300-3000Hz). The LFP was analyzed with a time-frequency transformation (using the complex Morlet wavelet) from which frequency and phase information were extracted. Multitrial spikes were sorted offline using an algorithm adapted from [Pouzat et al., 2002]. The respiratory signal was processed to extract each respiratory cycle and for each of them, time was converted into phase, inspiration being mapped to [-π, 0] and expiration to [0, π].



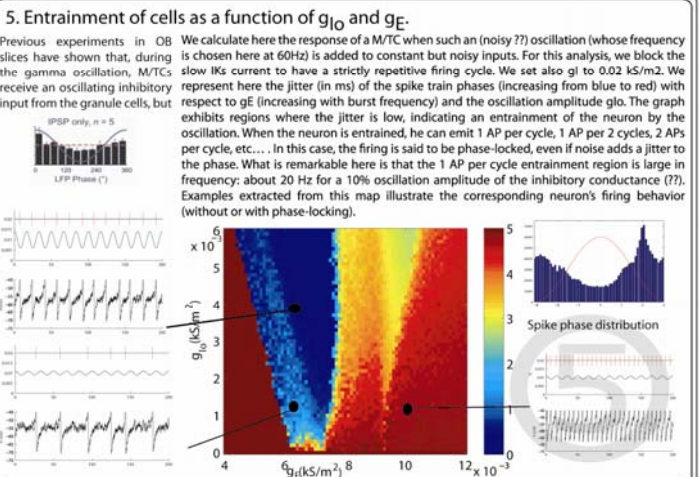
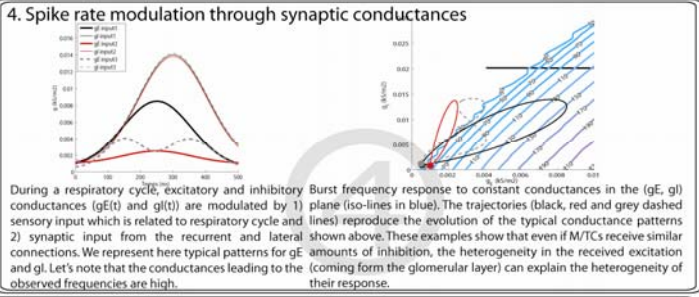
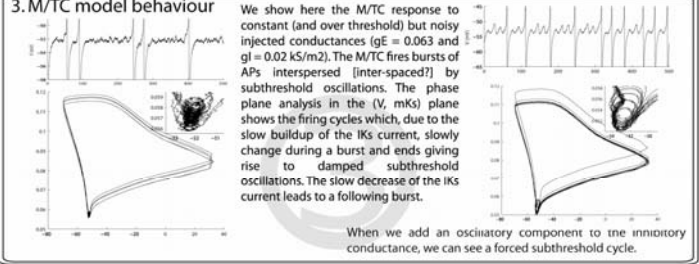
methods : Model
The M/TC model used is a reduction of a previously proposed conductance-based model (Bathellier et al., 2006). The original model has fast transient (INa) and persistent (INaP) sodium currents, a delayed rectifier potassium current (IKfast), two transient potassium currents (fast inactivating IKa, slow inactivating IKs) together with an intrinsic (white) noise current. This model reproduces quite well in vitro measurements. Care has been taken in the reduction to conserve the subthreshold and firing properties of the original cell.

To mimic in vivo inputs, we considered noisy excitatory and inhibitory synaptic conductances representing the total input from all synapses. For the gamma oscillation, as suggested in (Lagier et al., 2004), a sinusoidal inhibitory conductance is added to the total inhibitory conductance. Excitatory current I_e and inhibitory current I_i are given by:

$$I_e = (g_e + g_{le}) \frac{1}{1 + \xi_e^2} (V - E_e)$$

$$I_i = (g_i + g_{li} + g_b \cos(2\pi \cdot f \cdot t)) \frac{1}{1 + \xi_i^2} (V - E_i)$$

where g_e and g_l are the mean excitatory and inhibitory conductances, gEs and gIs the noise amplitudes, and ξ_e and ξ_i are white noises and glo is the oscillation amplitude of the inhibitory conductance. The synaptic reverse potentials are $E_e = 0$ mV and $E_i = -75$ mV. f is the oscillation frequency.



We have measured the firing activity of M/TCs during the respiratory cycle of anesthetized rats. During the LFP gamma oscillation episode, we found non phase-locked and phase-locked cells, depending on their firing level.

We have studied the response of an M/TC model, whose dynamics is close to in vitro experimental measures, to in vivo-like synaptic inputs. We have shown that during gamma oscillation, a low amplitude oscillation of the inhibitory input can entrain M/TCs depending on the value of their inputs. This entrainment corresponding to 1 AP per cycle is particularly strong. This mechanism could explain the experimental observations.

During the gamma oscillation episode, these results show that M/TCs are segregated into two groups, one non phase-locked and the other phase-locked. Similar results have been found for the zebrafish (Friedrich et al., 2004) and, as shown in this case, these groups could play different roles from the point of view of odor coding.

The entrainment mechanism revealed here by the modeling study, is able to build phase relations between the firing of cells belonging to different glomeruli. As any odor corresponds to a given glomerular layer activity, this mechanism could therefore encode odor properties.

References :
Bathellier, B., S. Lagier, et al. (2006). "Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb." *J Neurophysiol* 95(4): 2678-91.
Lagier, S., A. Carleton, et al. (2004). "Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates gamma oscillations in the rat olfactory bulb." *J Neurosci* 24(18): 4382-92.
Pouzat, C., O. Mazar, et al. (2002). "Using noise signature to optimize spike-sorting and to assess neuronal classification quality." *J Neurosci Methods* 122(1): 43-57.
Friedrich, R. W., C. J. Habermann, et al. (2004). "Multiplexing using synchrony in the zebrafish olfactory bulb." *Nat Neurosci* 7(8): 862-71.

Annexe 5 : Conférence SfN, Atlanta, 2006

Mitral cell response to odorant input in the olfactory bulb of anesthetized rats: a modeling study

***F. David**¹, E. C. Hugues², N. Buonviso³;

¹Cognitive Science, Université Lyon 2, Lyon cedex 07, FRANCE, ²Dpt of Physics, SUNY at buffalo, Buffalo, NY, ³Neuroscience et Systemes sensoriels, CNRS, Lyon, FRANCE.

In response to odor presentation, the local field potential (LFP) of the mammal olfactory bulb exhibits oscillations in the γ and β frequency ranges which are generally believed to play a role in odor encoding. We have measured the LFP and the firing properties of mitral cells during the respiratory cycle in anesthetized rats through multielectrode extracellular recordings. Around the inspiration-expiration transition, we found S+ cells whose firing rate increases and S- cells whose firing rate decreases. Furthermore, there is a phase-locking of S+ cells during the γ oscillation and of S- cells during the β oscillation. In this study, we wanted to understand the mitral cell behaviors using a modeling approach. We defined a realistic model of the mitral cell which reproduced the behavior measured in vitro, in particular the subthreshold oscillations and the bursting behavior (Desmaisons et al., 1999; Balu et al., 2004). We found that the odor-specific level of glomerular excitation compared to the level of inhibition received from the network can explain the decrease or increase of the firing rate we observed in vivo. We also found that a relatively weak oscillation of the inhibitory input during LFP oscillation (Lagier, 2004) is able to lock the firing frequency of mitral cells to the oscillation frequency in a relatively large range around this frequency, reading to phase-locking. We discuss the implications of these findings on the network activity.

Keyword (Complete): OSCILLATION ; PHASE-LOCKING ; FIRING RATE ;
OLFACTION

Mitral cells responses to odorant input in the olfactory bulb of anesthetized rats: a modeling study

François David¹, Etienne Hugues², Tristan Cenier¹, Nathalie Buonviso¹

Neurosciences & Systèmes Sensoriels, Université Lyon 1-CNRS UMR5020, Lyon, France, ²Physics Dept., SUNY at Buffalo, NY

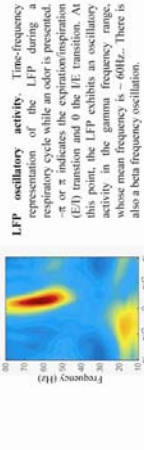


1. Introduction

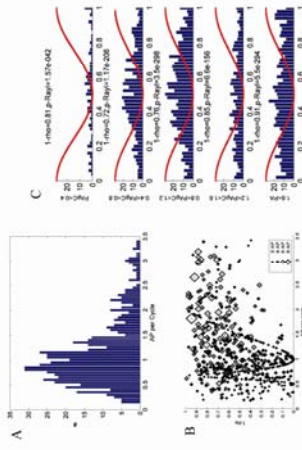
One of the major questions regarding the olfactory bulb (OB) is to understand how the odorant stimulus is represented in the firing activity of the principal relay cells, the mitral/tufted cells (MTCs). In the anesthetized rat and during odorant stimulation, the MTCs exhibit a modulated firing rate during a respiratory cycle. Furthermore, the local field potential (LFP) exhibits an episode of oscillatory activity in the gamma band, during which we found specific relations between the firing of MTCs with the oscillation phase. To understand these firing behaviours, we studied theoretically the response of MTCs to *in vivo* like inputs and especially during the oscillatory episode.

2. Experimental observations

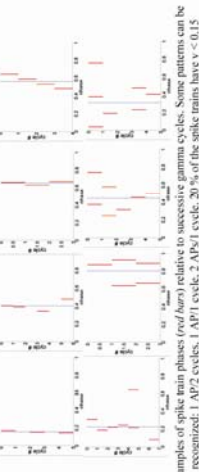
2.1 Under anesthesia



MTC activity Generally, their firing rate is highly variable across the population and its modulation during the respiratory cycle gives rise to different patterns: S, S', or complex. Some cells don't respond to the odor.



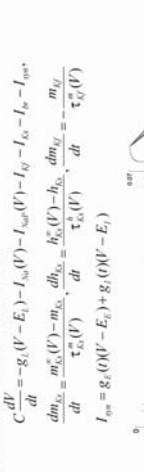
Firing properties during LFP gamma oscillation. *A*) Distribution of the mean number of action potentials (APs) per oscillation cycle. Most of the trains are in the 0.3-1.5 range. *B*) Plot of the circular variance $v = 1-p$ (between 0 and 1) vs the number of AP per cycle. The number of APs in the train is indicated with the marker size. This graph reveals a great heterogeneity in the firing of the MTC population. Low variance indicates phase-locking. *C*) Firing distribution with respect to the gamma oscillation phase of the LFP for different AP/cycle ranges. This distribution clearly oscillates only in a certain range of AP/cycle (0.4-1.2 here)



3.1 Model
A conductance-based model was recently proposed in [2]. We reduced the model to fewer variables (keeping its quantitative behavior as close as possible to the original model) to study its dynamics more easily.

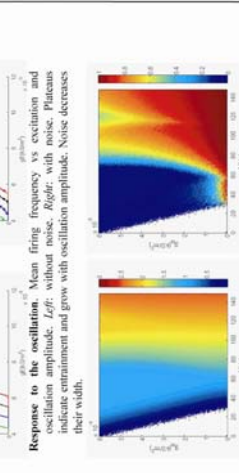
$$C \frac{dV}{dt} = -g(V - E_L) - I_{syn}(V) - I_{gl}(V) - I_{le} - I_{in}$$

$$\frac{dm_{Na}}{dt} = m_{\infty}^{\text{Na}}(V) - m_{Na} \frac{dh_{Na}}{dt} = h_{\infty}^{\text{Na}}(V) - h_{Na} \frac{dm_{K}}{dt} = m_{\infty}^{\text{K}}(V) - m_{K} \frac{dh_{K}}{dt} = h_{\infty}^{\text{K}}(V) - h_{K} \frac{dI_{syn}}{dt} = g_{gl}(OV - E_L) + g_{in}(OV - E_L)$$



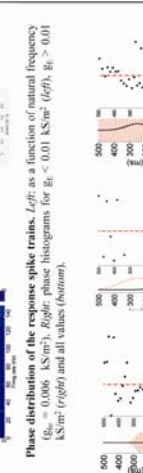
Response to slowly varying inputs. Left: Firing rate response to conductance inputs (conductors, labeled with frequency). The observed frequencies indicate that input conductances are high (high conductance state). Right: During a respiratory cycle, excitatory and inhibitory conductances are modulated by sensory inputs which are related to respiratory cycle and synaptic inputs coming from the recurrent and lateral connections. We represent typical temporal patterns of these input conductances. As respiration has a very low frequency, we can represent the evolution of the corresponding firing frequencies on the left. These patterns can explain the different firing patterns: S' (red curve) and complex (grey curve). These examples show that even if inhibition is homogeneous across MTCs, heterogeneous excitation from the glomerular layer can explain the diversity of their responses.

3.3 Entrainment by an oscillatory inhibition
We mimic the effect of the oscillatory distribution of IPSP times during a gamma cycle by adding an oscillatory component to the inhibitory conductance. We study the response of the cell to different oscillation amplitude and natural firing frequencies.

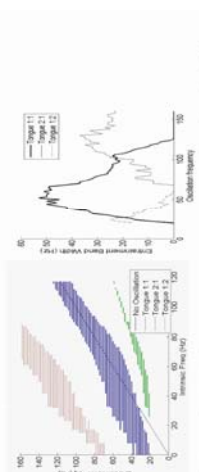


Entrainment diagram. Left: The firing frequency (expressed in AP/cycle) is constant in the region of entrainment. Right: Regular trains of the corresponding AP phases. Low values of the phase-locking order indicate that the coupling corresponding to 1 AP in 1 cycle (1:1) is large even for small relative amplitude.

Individual trials. The model reveals a correlation between the intrinsic frequency of the neuron, the angle phase of the spike distribution, the degree of phase coupling.



Effects of different kind of inputs. Left: The oscillation induces phase-locking very quickly. Then entrainment can be observed with very few cycles. Middle: The non-oscillating inputs may not be oscillating during the rest (as above). A slow variation of the mean inputs during the oscillation changes the firing phase of the entrained cell accordingly. Right: same phenomenon for another input.



4. Discussion
Experimental results can be explained by the superposition of two input dynamics with different time scales:
- Respiration (slow) modulates firing rate with dependence of chemical receptor field [3]
- Inhibitory oscillation (fast) can entrain and lock the phase of a cell depending on its firing rate (see [4]).

This phase-locking mechanism may be used to build a temporal code of the odor. In the awake state [5], the modulation is dramatically reduced, but the gamma oscillation may have the same effect as described here.

Possible encoding mechanism
For two similar odors A and B, activating the same glomeruli but differently



References
1. Lagier, S. et al. *J Neurosci* **24** (18): 4382-92 (2004).
2. Battelleier, B. et al. *J Neurophysiol* **95**(4): 2678-91 (2006).
3. Yokoi, M. et al. *PNAS* **92**(18): 3371-5 (1995).
4. Kashiwadani, H. et al. *J Neurophysiol* **82**(4): 1786-92 (1999).

Annexe 6 : Conférence NeuroComp, Pont-à-Mousson, 2006

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

MODELISATION DE LA REPONSE DES CELLULES MITRALES DU BULBE OLFACTIF DU RAT ANESTHESIE

François David¹, Etienne Hugues², Nathalie Buonviso¹

¹Neurosciences & Systèmes Sensoriels, CNRS--Université Claude Bernard, Lyon I, France

²Department of Physics, SUNY at Buffalo, Buffalo, NY, USA

fdavid@olfac.univ-lyon1.fr, ehugues@buffalo.edu, buonviso@olfac.univ-lyon1.fr

RESUME

Lorsque le rat anesthésié respirant librement est soumis à une stimulation odorante, le bulbe olfactif de l'animal présente un potentiel de champ local qui oscille dans les bandes gamma (40-80Hz) et bêta (15-30Hz). Les cellules mitrales, principaux neurones de projection, ont alors des profils de taux de décharge très variés au cours du cycle respiratoire et montrent, pour certaines d'entre elles, une répartition temporelle de leur décharge dépendant de la phase de l'oscillation du potentiel de champ local. Nous étudions ici un modèle de cellule mitrale dont la dynamique reproduit les mesures expérimentales *in vitro* et étudions sa réponse à des entrées synaptiques de type *in vivo*. Nous montrons que la modulation respiratoire et l'hétérogénéité des entrées synaptiques peuvent expliquer les profils de taux de décharge observés. Enfin, nous montrons que pour une amplitude relativement faible de l'oscillation de l'entrée synaptique inhibitrice, comme cela a été observé expérimentalement, un nombre conséquent de mitrales sont susceptibles d'être entraînées par cette oscillation. Cette propriété pourrait expliquer la dépendance de la décharge de certaines cellules par rapport à la phase de l'oscillation.

MOTS-CLES

Olfaction, oscillation et modélisation.

1. Introduction

En réponse à une stimulation odorante, le potentiel de champ local (PCL) du bulbe olfactif du rat anesthésié présente une activité oscillatoire dans la bande gamma (40-80Hz) à la transition inspiration/expiration (I/E) du cycle respiratoire (CR) suivie ou précédée par une activité dans la bande bêta (10-30Hz) (cf. Fig. 1A). Si l'origine intrinsèque au bulbe du gamma est aujourd'hui admise, celle du bêta est encore discutée. La présence d'une oscillation du PCL se retrouve chez de nombreuses espèces animales, et un certain nombre de résultats expérimentaux suggèrent que ces oscillations jouent un rôle dans le traitement de l'information odorante [1]. Il a été montré notamment que les oscillations bêta sont amplifiées par l'apprentissage et fortement corrélées au niveau de performance de l'animal [2, 3]. Malgré une reconnaissance du rôle des synapses dendrodendritiques entre les principaux neurones relais du bulbe, les cellules mitrales, et les interneurons inhibiteurs, les cellules granulaires, les mécanismes sous-jacents de cette oscillation globale dans le bulbe olfactif ne sont pas encore complètement élucidés, en partie en raison d'une connaissance incomplète des dynamiques cellulaires et synaptiques.

Au niveau cellulaire, le taux de décharge (TD) des cellules mitrales varie fortement au cours du CR, ce dernier imposant le rythme des entrées sensorielles excitatrices sur le bulbe olfactif [4]. En plus des variations temporelles du TD, celui-ci présente une grande diversité de comportements au sein de la population. Parmi ceux-ci, on peut distinguer deux catégories principales : les cellules à réponse dite S+ (resp. S-) dont le TD présente une augmentation (+) (resp. diminution (-)) synchrone (S) avec la transition I/E (cf. Fig. 1B). D'autres cellules, dites complexes, ont un TD qui combine augmentations et diminutions : on trouve ainsi les motifs + - / - + / + + / - + / etc... [5]. Les TD observés vont de quelques Hz à 300 Hz.

A une échelle temporelle plus fine, la phase d'émission des potentiels d'actions de la population des réponses de type S+ est dépendante de celle de l'oscillation du PCL uniquement pendant le gamma, alors que pour la population des réponses de type S-, cette dépendance est uniquement pendant le bêta [6]. De manière similaire, des relations temporelles fines entre décharges de mitrales ont aussi été observées dans d'autres conditions d'enregistrement *in vivo* [7]. La Fig. 1D illustre la répartition des phases en fonction du taux de décharge, pour tout type de réponses confondues (S+, S-, complexes). La répartition de ce taux de décharge pendant l'oscillation gamma est illustrée sur la Fig. 1C.

La dynamique intrinsèque de la mitrale a été récemment caractérisée par des expériences *in vitro* [8, 9]. Notamment, en réponse à un courant constant, il y a coexistence de trains de potentiels d'action (bursts) avec des oscillations sous le seuil du potentiel membranaire. D'autres expériences ont par ailleurs permis de caractériser les entrées synaptiques reçues par la mitrale *in vitro* [10, 11]. A partir de ces résultats, il apparaît possible de comprendre l'origine du comportement de décharge des mitrales *in vivo* au cours du cycle respiratoire.

Dans cette étude, nous présentons un modèle de mitrale et étudions sa réponse à des entrées synaptiques de type *in vivo*. Nous montrons comment la modulation respiratoire, ainsi que le motif spatio-temporel d'activation des mitrales peuvent conduire aux différents comportements observés pour le TD (cf. Fig. 1B). Nous étudions ensuite les propriétés d'entraînement des cellules en réponse à une oscillation de l'entrée synaptique, et montrons que pour le niveau de conductance synaptique caractéristique du bulbe, une mitrale peut être entraînée dans un intervalle de fréquence important, même pour des oscillations (de fréquence gamma ou bêta) d'amplitude relativement faible. Ces résultats nous permettent alors d'interpréter les résultats expérimentaux [6] et la Fig. 1D. Nous

discutons enfin des implications de ces résultats au niveau du réseau bulbaire.

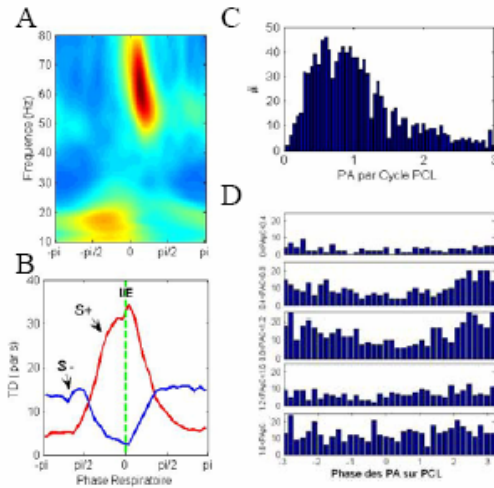


Fig.1: Enregistrements dans le bulbe olfactif du rat anesthésié lors de la stimulation odorante. A) Energie moyenne des oscillations du PCL en représentation temps-fréquence (l'énergie augmente du bleu à rouge). En abscisse la phase du CR, 0 correspondant à la transition I/E. B) TD moyen des réponses S+ (rouge) et S- (bleu) en fonction de la phase du CR. C) Distribution des trains de potentiel d'action (PA) en fonction du nombre de PA par cycle (PAPC) d'oscillation du PCL dans la bande gamma. D) Répartition de la phase d'émission des PAs par rapport à l'oscillation gamma du PCL pour différents intervalles de PAPC. Cette répartition oscille pour les cellules dont les trains sont dans la bande $0,4 < \text{PAPC} < 1,2$.

2. Etude de la réponse des mitrales dans les conditions *in vivo*

2.1 Modèle de cellule mitrale

Bien qu'il n'y ait pas à ce jour de consensus sur la nature des courants ioniques membranaires de la mitrale, des modèles récents [12, 13] ont relativement bien reproduit les observations *in vitro*. Nous considérons ici le modèle proposé dans [12], qui s'écrit

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) - g_{Na} m_{Na}^3 h_{Na} (V - E_{Na}) - g_{NaP} m_{NaP} (V - E_{NaP}) - g_{Kf} m_{Kf} h_{Kf} (V - E_{Kf}) - g_{Ka} m_{Ka} h_{Ka} (V - E_{Ka}) - g_{Ks} m_{Ks} h_{Ks} (V - E_{Ks}) - I_{br} - I_{syn}$$

$$\frac{dm_X}{dt} = \frac{m_{\infty,X}(V) - m_X}{\tau_{m,X}(V)}, \quad \frac{dh_X}{dt} = \frac{h_{\infty,X}(V) - h_X}{\tau_{h,X}(V)}, \quad X = Na, NaP, Kf, Ka, Ks.$$

Les variables sont le potentiel membranaire V et les variables d'activation m_X et d'inactivation h_X des canaux ioniques. C est la capacité membranaire. Pour le courant X , g_X est sa conductance maximale, E_X son potentiel d'équilibre, $m_{\infty,X}$ et $h_{\infty,X}$ sont les valeurs d'équilibre de m_X et h_X , et $\tau_{m,X}$ et $\tau_{h,X}$ leur constante de temps (pour les valeurs de ces paramètres, voir [12]). I_{br} est un bruit intrinsèque au neurone (bruit blanc). I_{syn} est le courant synaptique

$I_{syn} = g_E(t)(V - E_E) + g_I(t)(V - E_I)$, où $g_E(t)$ et $g_I(t)$ sont les conductances synaptiques totales. Une analyse détaillée de la dynamique de ce modèle à 9 variables nous a montré qu'une très bonne approximation, et qui reproduit bien les observations, pouvait être obtenue avec seulement 3 variables. Celui-ci s'écrit

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) - g_{Na} m_{Na}^3 (V - E_{Na}) - g_{NaP} m_{NaP} (V - E_{NaP}) - g_{Ks} m_{Ks} h_{Ks} (V - E_{Ks}) - I_{br} - I_{syn},$$

Un potentiel d'action est émis lorsque $V = -20$ mV. Après une période réfractaire $\tau_{ref} = 2$ ms, on réinitialise les variables à $V = -74$ mV, $m_{Ks} = 0.1$ et $h_{Ks} = h_{Ks} + 0.01$. La dynamique rapide de ce neurone a lieu essentiellement dans le plan (V, m_{Ks}) , m_{Ks} étant responsable des oscillations sous le seuil. La variable h_{Ks} , très lente ($\tau_{h_{Ks}} > 200$ ms), diminue la fréquence du neurone. Une telle réduction permet de mieux comprendre la dynamique de la mitrale, et de beaucoup moins dépendre du choix des courants ioniques. Les résultats obtenus ici avec ce modèle ont été comparés à ceux obtenus avec le modèle original et sont proches.

Pour des entrées constantes, voire bruitées, le neurone présente des oscillations du potentiel sous le seuil dont la fréquence augmente avec le courant. Au-dessus du seuil, il émet des bursts de potentiels d'action (PA) qui alternent suivant le cas avec des oscillations sous le seuil. Le nombre de PA par burst ainsi que leur fréquence augmentent avec le courant, de même que les intervalles inter-bursts diminuent puis disparaissent au dessus d'un certain niveau d'activation.

En lien avec les expériences, cette étude s'attache à caractériser et comprendre, au cours du CR, la réponse d'une cellule mitrale du réseau bulbaire à des entrées synaptiques typiques d'une stimulation odorante en condition *in vivo*. Seule l'entrée synaptique globale est considérée, qu'elle provienne de la population des neurones récepteurs (excitation) ou de la population des granules (inhibition). L'excitation globale a une évolution lente et bruitée qui suit le rythme respiratoire. L'inhibition provenant d'une granule est globalement lente bien que composée d'événements rapides [14], et l'inhibition totale est alors modélisée de manière similaire à l'excitation, sauf pendant l'oscillation du PCL (cf. 2.3). Le bruit synaptique est modélisé ici par un bruit blanc. La dynamique de réseau n'est pas abordée ici.

2.2 Variabilité du taux de décharge des mitrales

Comparée à la dynamique membranaire, le CR a une dynamique assez lente (2-5 Hz). Dans ce cas, une bonne approximation de la fréquence intra-burst de la mitrale peut être obtenue en considérant celle donnée par les valeurs instantanées des conductances synaptiques moyennes excitatrices g_E et inhibitrices g_I auxquelles elle est soumise. Un bruit synaptique relatif de 10 % est considéré ici. La fréquence intra-burst moyenne en fonction des valeurs moyennes des conductances excitatrice et inhibitrice est représentée Fig. 2A. L'inhibition a un effet soustractif sur la fréquence. L'effet du bruit est principalement de faire émettre la cellule sous le seuil. On observe enfin que la fréquence est essentiellement dépendante de la différence entre excitation et inhibition.

La Fig. 2A montre indirectement que pour obtenir les variations de TD observées *in vivo*, il faut que les niveaux de conductance soient élevés. Ce régime de haute conductance [15] est par ailleurs suggéré par les mesures de conductances synaptiques individuelles et par le nombre de contacts synaptiques par neurone. Les niveaux d'activation en entrée sont connus pour être très hétérogènes spatialement, mais des résultats récents montrent qu'ils présentent aussi une activité temporelle hétérogène au cours du CR [16]. Le CR module la

réponse inhibitrice des granules qui, étant donné la grande taille de la dendrite secondaire des mitrales, induit une réponse inhibitrice *a priori* assez homogène. Cette réponse inhibitrice est lente comme le suggèrent les observations *in vitro* [14, 17, 18]. Sur la Fig. 2B sont proposées de telles évolutions temporelles des conductances moyennes d'entrée, illustrant le cas de cellules à réponse de type S+, S-, et ++. Pour l'excitation, les différents niveaux de base, d'amplitude, ou encore de latence du maximum expliquent les différents comportements. Ces résultats indiquent que la diversité des motifs du TD des mitrales au cours du CR peut simplement provenir du motif spatio-temporel d'activation.

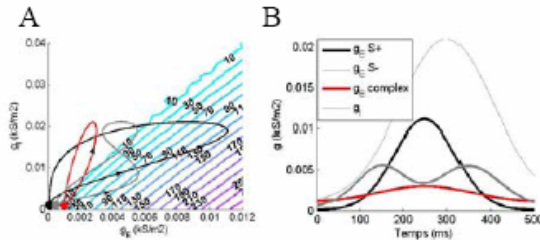


Fig. 2 : A) Courbes iso-fréquence intra-burst (en bleu) du neurone en fonction des valeurs moyennes des conductances excitatrices et inhibitrices en présence de bruit. B) Evolution typique au cours du CR de la conductance totale moyenne excitatrice g_e (traits épais) pour une cellule de type S+ (en noir), S- (en rouge) et de type complexe ++ (en gris) et inhibitrice g_i (trait fin) pour les trois types de réponses. Les trajectoires correspondantes dans le plan des conductances sont indiquées en A) (les points représentent le niveau de base, les flèches indiquent le sens d'évolution).

2.3 Entraînement d'une mitrale par une oscillation

Lorsque le PCL oscille dans la bande gamma, il a été montré que l'entrée synaptique inhibitrice oscillait à la même fréquence, avec une amplitude de l'ordre de 10 à 30 % par rapport à sa valeur moyenne [11]. Nous nous intéressons ici à quantifier les effets de cette oscillation rapide sur le comportement de décharge des mitrales.

On se restreint aux entrées synaptiques moyennes pour lesquelles la mitrale est au-dessus de son seuil, dans le régime où elle émet continuellement ou par bursts de PA. Le régime où la cellule mitrale est sous le seuil et émet sous l'influence du bruit n'est pas décrit ici. De plus, pour cette étude, nous négligeons la partie lente des courants membranaires. Dans ce cas, et en présence d'entrées constantes non bruitées, la mitrale est un oscillateur qui décrit alors à la fréquence f un cycle stable dans l'espace des phases. L'effet d'une perturbation oscillante sur un oscillateur peut s'analyser en fonction de la fréquence f_0 et de l'amplitude de cette oscillation. Ceci revient à déterminer les langues d'Arnold [19] dans le plan de ces paramètres, c'est-à-dire les régions du plan où l'oscillateur, ici la mitrale, est entraîné par l'oscillation de fréquence f_0 , ici l'oscillation de la conductance inhibitrice, d'amplitude g_{i0} . Dans une langue particulière $f/f_0 = p/q$, où p et q sont des entiers premiers entre eux : cette langue est alors dénommée $q:p$. Dans ce cas, le neurone émet p PA pendant q cycle(s) de l'oscillation. Par exemple, la langue 2:1 correspond à 1 PA pour 2 cycles. A l'intérieur de cette langue, la fréquence de l'oscillateur est figée à pf_0/q . La largeur d'une langue croît linéairement avec l'amplitude lorsque celle-ci est faible. Dans notre cas, l'oscillation a une fréquence fixe (on prend ici le cas de l'oscillation gamma à 60Hz nous référant aux résultats présentés sur la Fig. 1A). En

considérant plutôt la fréquence intrinsèque de la mitrale comme paramètre libre, on met ainsi en évidence comment celles-ci sont entraînées par l'oscillation de la conductance inhibitrice. L'entraînement est mesuré ici par la variance (entre 0 et 1) de la phase d'émission des PA d'un train, qui s'écrit $1-\rho$, ou

$$\rho = \frac{1}{N} \sqrt{\left(\sum_{n=1}^N \cos \theta_n\right)^2 + \left(\sum_{n=1}^N \sin \theta_n\right)^2},$$

N est le nombre de PA du train, et θ_n la phase du $n^{\text{ème}}$ PA.

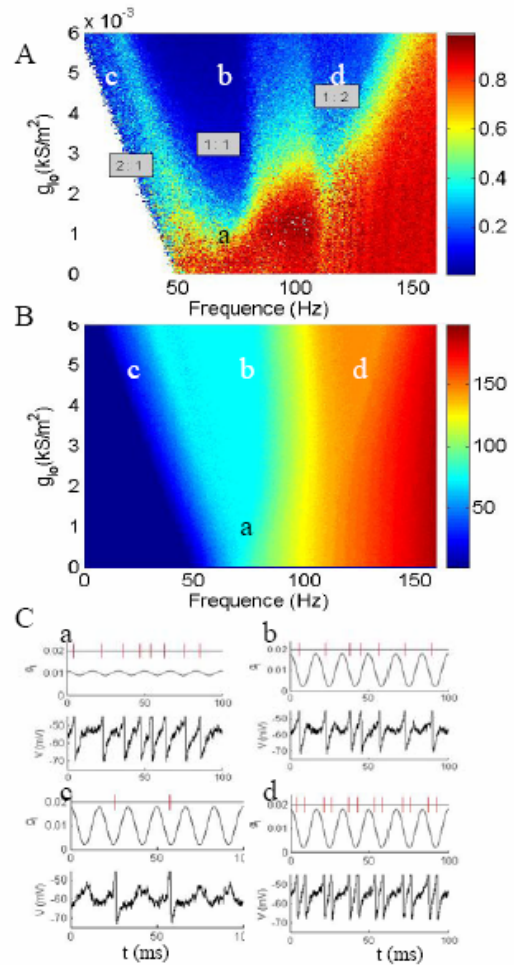


Fig. 3: Entraînement de la mitrale par une oscillation à 60 Hz de la conductance inhibitrice, de valeur moyenne $g_i = 0.02$ kS/m², avec un bruit de 30 %. A) Variance de phase des PAs par rapport à l'oscillation B) et fréquence d'émission en fonction de la fréquence propre de la mitrale (abscisse) et de l'amplitude de l'oscillation g_{i0} . C) Comportement temporel d'une mitrale dans les situations a, b, c et d indiquées en A). Sont indiqués l'oscillation de conductance (en haut), le potentiel de la mitrale (en bas), et les PA (barres rouges).

Le diagramme d'entraînement représenté Fig. 3A est dans le cas où les entrées synaptiques sont bruitées (30 % de bruit). Le bruit détériore l'entraînement. Les langues n'existent pas à faible amplitude de l'oscillation et leur largeur est en général moindre. D'après la Fig. 3A, la largeur de la langue 1:1 (zone bleue centrée au-dessus de 60Hz) croît avec l'amplitude de l'oscillation g_{i0} et devient très large : 45-80 Hz pour une amplitude de 15% de g_i , et 30-80 Hz pour une amplitude de 30%. D'autres langues sont visibles, comme les langues 2:1 et 1:2 mais sont de largeur moindre. On peut aussi lire

l'effet de l'entraînement en représentant la fréquence d'émission de la mitrale (cf. Fig. 3B), ou celui-ci se manifeste par un plateau de fréquence. Pour certains points de la Fig. 3A, l'activité temporelle d'une mitrale est représentée Fig. 3Ca-d. Pour une fréquence intrinsèque proche de 60 Hz, une amplitude g_{I_0} de 5% de g_I n'entraîne pas la mitrale à cause du bruit (cf. Fig. 3Ca), mais une amplitude de 25% le fait (cf. Fig. 3Cb). Notons que même s'il y a entraînement, les trains présentent une certaine irrégularité cause du bruit (PA manquant ou en plus), phénomène que l'on constate aussi dans les résultats expérimentaux.

3. Discussion

Dans cette étude, nous avons proposé un modèle de cellule mitrale dont la dynamique est proche de celle mesurée expérimentalement. Nous avons ensuite étudié la réponse de ce modèle à des entrées synaptiques correspondant aux conditions *in vivo*. Nous avons d'abord montré que la modulation temporelle des entrées synaptiques par la respiration et l'hétérogénéité de ces entrées pouvaient expliquer les différents comportements observés du TD. Ensuite, nous avons montré que les mitrales pouvaient être entraînées par une oscillation de l'entrée inhibitrice d'amplitude relativement faible comme cela a été observé. Le nombre de cellules entraînées croît d'ailleurs avec l'amplitude. Dans le cas d'un entraînement à la fréquence de l'oscillation (langue 1:1), ceci concerne des cellules dont la fréquence intrinsèque peut-être assez différente de celle de l'oscillation, cette différence pouvant être de l'ordre de 20 Hz.

Nous avons vu précédemment que les réponses de type S+ (resp. S-) ont des fréquences élevées (resp. basses) pendant l'inspiration. Nous proposons ici que lors de l'inspiration, les réponses S+ aient des fréquences au minimum dans la bande gamma et que les réponses S- aient des fréquences au maximum dans la bande bêta. D'après l'étude précédente, la dépendance de la décharge de la population des S+ (resp. S-) par rapport à la phase de l'oscillation gamma (resp. bêta) peut alors s'interpréter comme la conséquence de l'entraînement d'une partie des cellules S+ (resp. S-), dont la fréquence est suffisamment proche de la fréquence d'oscillation du PCL. Par ailleurs, l'observation d'une répartition oscillante de la phase pour un nombre de PA par cycle entre 0,4 et 1,2 (cf. Fig. 1D) est expliquée par le modèle.

L'ensemble des cellules mitrales entraînées par l'oscillation définit une assemblée de cellules appartenant à différents glomérules et dont l'activité se trouve ainsi coordonnée temporellement par la dynamique bulbaire. Au regard de la possible détection de ces liens temporels par des cellules situées dans des aires cérébrales en aval, cette assemblée pourrait encoder l'information odorante.

La réponse d'une cellule à une entrée oscillante est un problème assez général étant donné la présence d'oscillations dans différentes parties du cerveau. Bien que ce problème ait été abordé dans la littérature, et sous d'autres angles, par exemple dans [20], celui-ci n'a pas encore été à notre avis complètement exploré, en particulier dans le cas d'une cellule présentant des oscillations sous le seuil, dite de type II. Une question,

par exemple, est de savoir comment les propriétés d'entraînement décrites ici agissent au niveau du réseau bulbaire.

Bibliographie

1. Laurent, G., *Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals*. Nat Rev Neurosci, 2002, 3(11): p. 884-95.
2. Martin, C., et al., *Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition?* J Neurosci, 2004, 24(2): p. 389-97.
3. Kay, L.M., *Two species of gamma oscillations in the olfactory bulb: dependence on behavioral state and synaptic interactions*. J Integr Neurosci, 2003, 2(1): p. 31-44.
4. Buonviso, N., et al., *Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle*. Eur J Neurosci, 2003, 17(9): p. 1811-9.
5. Chaput, M.A., N. Buonviso, and F. Berthommier, *Temporal Patterns in Spontaneous and Odour-evoked Mitral Cell Discharges Recorded in Anaesthetized Freely Breathing Animals*. Eur J Neurosci, 1992, 4(9): p. 813-822.
6. Cenier, T., et al., *Rhythmical activities of individual cells and LFP oscillations in the rat olfactory bulb*. in *ECRO 2006*. 2006. Granada: ECRO 2006.
7. Kashiwadani, H., et al., *Synchronized oscillatory discharges of mitral/tufted cells with different molecular receptive ranges in the rabbit olfactory bulb*. J Neurophysiol, 1999, 82(4): p. 1786-92.
8. Desmaisons, D., J.D. Vincent, and P.M. Lledo, *Control of action potential timing by intrinsic subthreshold oscillations in olfactory bulb output neurons*. J Neurosci, 1999, 19(24): p. 10727-37.
9. Balu, R., P. Larimer, and B.W. Strowbridge, *Phasic stimuli evoke precisely timed spikes in intermittently discharging mitral cells*. J Neurophysiol, 2004, 92(2): p. 743-53.
10. Cang, J. and J.S. Isaacson, *In vivo whole-cell recording of odor-evoked synaptic transmission in the rat olfactory bulb*. J Neurosci, 2003, 23(10): p. 4108-16.
11. Lagier, S., A. Carleton, and P.M. Lledo, *Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates gamma oscillations in the rat olfactory bulb*. J Neurosci, 2004, 24(18): p. 4382-92.
12. Bathellier, B., et al., *Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb*. J Neurophysiol, 2006, 95(4): p. 2678-91.
13. Rubin, D.B. and T.A. Cleland, *Dynamical mechanisms of odor processing in olfactory bulb mitral cells*. J Neurophysiol, 2006, 96(2): p. 555-68.
14. Schoppa, N.E., et al., *Dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb is driven by NMDA receptors*. J Neurosci, 1998, 18(17): p. 6790-802.
15. Destexhe, A., M. Rudolph, and D. Pare, *The high-conductance state of neocortical neurons in vivo*. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(9): p. 739-51.
16. Spors, H., et al., *Temporal dynamics and latency patterns of receptor neuron input to the olfactory bulb*. J Neurosci, 2006, 26(4): p. 1247-59.
17. Egger, V., K. Svoboda, and Z.F. Mainen, *Mechanisms of lateral inhibition in the olfactory bulb: efficiency and modulation of spike-evoked calcium influx into granule cells*. J Neurosci, 2003, 23(20): p. 7551-8.
18. Egger, V., K. Svoboda, and Z.F. Mainen, *Dendrodendritic synaptic signals in olfactory bulb granule cells: local spine boost and global low-threshold spike*. J Neurosci, 2005, 25(14): p. 3521-30.
19. Pikovsky, A., M.R., and J. Kurths., *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge University Press, 2001.
20. Fourcaud-Trocme, N., et al., *How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs*. J Neurosci, 2003, 23(37): p. 11628-40.

Annexe 7 : Conférence CoSyNe, Salt Lake City, 2007

Phase-locking of mitral cell activity during γ LFP oscillations: experiments and modeling

François David¹, Etienne Hugues², and Nathalie Buonviso¹

¹Neurosciences et Systèmes Sensoriels, Université Lyon 1-CNRS UMR5020, Lyon, France,

²Department of Physics, SUNY at Buffalo, NY.

In the mammal olfactory bulb, it is known that an odor presentation elicits oscillations in the local field potential (LFP) during episodes of the respiratory cycle. However, little is known about the relation between the activity of mitral and tufted cells (M/TCs), the bulbar principal relay cells, and these oscillations. In zebrafish, some phase-locking has been observed during the LFP oscillation (Friedrich et al., 2004). In mammals, this question has been addressed here in anesthetized freely breathing rats, by performing simultaneous extracellular recordings of M/TC activity and LFP, looking specifically at the γ frequency range (40-80 Hz) oscillation episode. During this episode, we found a clear change in the firing activity of the M/TC population and a large proportion of cells showing phase-locked firing. The spike trains were analyzed and classified according to patterns (p,q) of p spikes per q oscillation cycles when they were sufficiently close to one of them. We found a highly significant number of trains classified in patterns, the main patterns being (1,1), (1,2) and (2,1).

To understand these results, we have built a biophysical model to study the response of a single M/TC to realistic inputs. We have defined a reduced version of the conductance-based model of M/TC introduced in (Bathellier et al., 2006). This cell receives noisy excitatory and inhibitory inputs like in vivo. As the inhibitory input to M/TCs has been found to oscillate relatively weakly during the γ oscillation (Lagier et al., 2004), M/TCs could be entrained by this oscillation, giving rise to phase-locking and a priori any (p,q) pattern. Considering that the mean input to the cell is constant during the oscillation episode, we calculated the entrainment properties of a cell for a large range of intrinsic frequencies (< 200 Hz) and oscillatory input levels. We could reproduce the main types of patterns seen experimentally and explain their prevalence. For a given pattern, the interval of intrinsic frequency where the cell is entrained gets wider with increasing oscillation amplitude, and could be very large (~ 50 Hz) for the (1,1) pattern. Interestingly, the widest intervals are found when the oscillation is in the γ range. Even if the γ episode is relatively short ($\sim 4-8$ cycles), entrainment is found after only one cycle. We made a theoretical analysis of the model results to understand their origin and verify their robustness against parameter choices. In conclusion, the γ oscillation of the inhibition is found to be able to entrain a significant proportion of cells. The subsequent correlations in the firing of these cells could be exploited by the system and the issue of odor encoding will be discussed.

References

- [1] Multiplexing using synchrony in the zebrafish olfactory bulb. R.W. Friedrich, C.J. Habermann, and G. Laurent, *Nature Neurosci.* 7(8):862-71, Aug. 2004.
- [2] Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb. B. Bathellier, S. Lagier, P. Faure, PM Lledo. *J. Neurophysiol.* 95(4):2678-91, April 2006.
- [3] Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates gamma oscillations in the rat olfactory bulb. S. Lagier, A. Carleton, and PM. Lledo, *J. Neurosci.* 24(18):4382-92, May 2004.

Phase-Locking of mitral cells activity during gamma LFP oscillations : experiments and model

François David¹, Etienne Hugues², Nathalie Buonviso¹

¹Neurosciences & Systèmes Sensoriels, Université Lyon 1-CNRS UMR5020, Lyon, France, ²Physics Dept., SUNY at Buffalo, NY



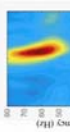
1. Introduction

One of the major questions regarding the olfactory bulb (OB) is to understand how the odorant stimulus is represented in the firing activity of the principal relay cells, the mitral/granule cells (MTCs). In the anesthetized rat and during odorant stimulation, the MTCs exhibit a modulated firing rate during the respiratory cycle. Furthermore, the local field potential (LFP) exhibits an episode of oscillatory activity in the gamma band, during which we found specific relations between the firing of MTCs with the oscillation phase. To understand these firing behaviors, we studied theoretically the response of MTCs to *in vivo* like inputs and especially during the oscillatory episode.

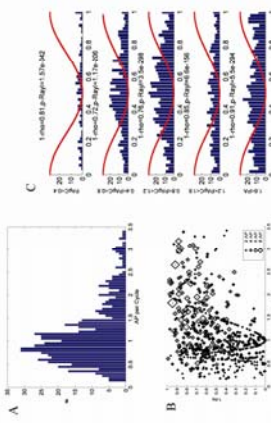
2. Experimental observations

2.1 Under anesthesia

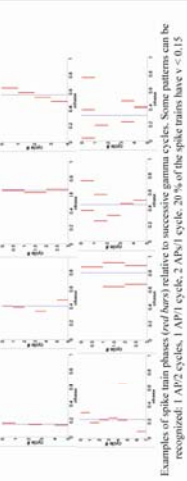
LFP oscillatory activity. Time-frequency representation of the LFP during a respiratory cycle while an odor is presented, or α indicates the expiration/inspiration (EI) phase. At the beginning of this point, the LFP exhibits an oscillatory activity in the gamma frequency range, whose mean frequency is ~ 60 Hz. There is also a beta frequency oscillation.



MTCs activity. Generally, their firing rate is highly variable across the population and its modulation during the respiratory cycle gives rise to different patterns: S, S', S'' or complex. Some cells don't respond to the odor.



Firing properties during LFP gamma oscillation. *A*: Distribution of the mean number of action potentials (APs) per oscillation cycle. Most of the trains are in the 0.3-1.5 range. *B*: Scatter plot of the mean number of APs per cycle versus the mean firing rate. This graph reveals a great heterogeneity in the firing of the MTC population. Low variance indicates phase-locking. *C*: Firing distribution with respect to the gamma oscillation phase of the LFP for different AP/cycle ranges. This distribution clearly oscillates only in a certain range of AP/cycle (0.4-1.2 here).



Evolution of instantaneous frequency (ISI, ISI is measured in cycle units) before(black), during(gray) and after(black) the gamma episodes for spike train with 1AP/2cycle, 1AP/1cycle, 2AP/1cycle, 3AP/1cycle. Note the mean (line) and standard deviation (dashed) line along the various phases of activity.

2.2 Slice data
PSP only, n = 5
Spike, n = 5
LFP Phase (T)



3. Modeling the mitral cell responses

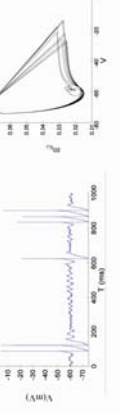
3.1 Mitral cell model

A conductance-based model was recently proposed in [2]. We reduced the model to fewer variables (keeping its qualitative behavior as close as possible to the original model) to study its dynamics more easily.

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) - I_{syn}(V) - I_{sp} - I_{le} - I_{le} - I_{sp}$$

$$\frac{dm_{le}}{dt} = m_{le}^{\infty}(V) - m_{le} \frac{dh_{le}(V) - h_{le}}{\tau_{le}(V)}, \quad \frac{dh_{le}}{dt} = \frac{m_{le}}{\tau_{le}(V)}$$

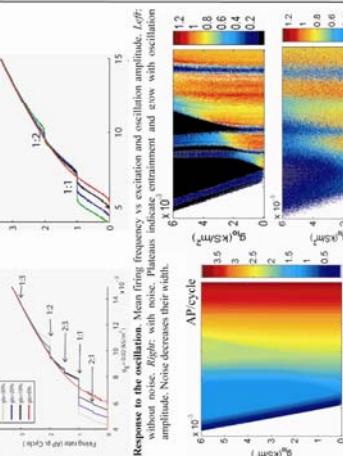
$$I_{sp} = g_{sp}(V - E_{sp}) + g_{le}(V - E_{le})$$



Response to simple inputs. A constant and noisy input leads generally to an alternation of bursts and subthreshold oscillations of the potential (*left*). The essent part of the dynamics occurs in the (V, m_{le}) plane.

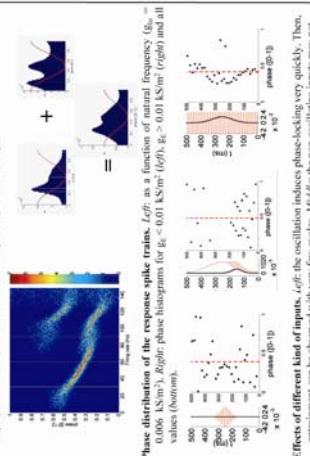
3.2 Entrainment by an oscillatory inhibition

Effect of the oscillatory distribution of IPSP times during a gamma cycle. We study the response of the cell to different oscillation amplitudes and natural firing frequencies.



Response to the oscillation. Mean firing frequency vs excitation and oscillation amplitude, without noise. *Right*: with noise. Plateaus indicate entrainment and arrow with oscillation amplitude. Noise decreases their width.

Entrainment diagram. *Left*: the firing frequency (expressed in AP/cycle) is constant in entrained regions (plateaus). *Right*: Top: Phase variance of the corresponding AP phases. Low values indicate phase-locking, due to entrainment. The tongue corresponding to 1 AP in 1 cycle (1:1) is large even for small relative amplitude. Bottom: Individual trials. The model reveals a correlation between the intrinsic frequency of the neuron, the angle phase of the spike distribution, the degree of phase coupling.



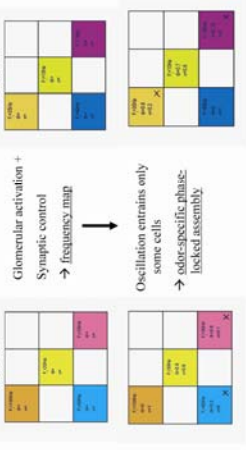
Effects of different kind of inputs. *Left*: the oscillation induces phase-locking very quickly. Then, entrainment can be observed with very few cycles. *Middle*: the non-oscillating inputs may not be constant during the oscillation (as above). A slow variation of the mean inputs during the oscillation can change the firing phase of the entrained cell accordingly. *Right*: same phenomena for another input.

4. Discussion

- Experimental results can be explained by the superposition of two input dynamics with different time scales:
- Respiration (slow) modulates firing rate with dependence of chemical receptor field [3]
- Inhibitory oscillation (fast) can entrain and lock the phase of a cell depending on its firing rate (see [4]).
- This phase-locking mechanism may be used to build a temporal code of the odor.
- In the awake state [5], the modulation is dramatically reduced, but the gamma oscillation may have the same effect as described here.

Possible encoding mechanism

For two similar odors A and B, activating the same glomeruli but differently



References

1. Lagier, S. et al., *J Neurosci* 24(18): 4382-92 (2004).
2. Battellier, B. et al., *J Neurophysiol* 96(4): 2678-91 (2006).
3. Yokoi, M. et al. *PNAS* 92(8): 3371-5 (1995).
4. Kashwadani, H. et al., *J Neurophysiol* 82(4): 1786-92 (1999).
5. Rinberg, D. et al., *J Neurosci*, 26(44):8857-65

Bibliographie

- Adrian ED (1942) Olfactory reaction in the brain of the Hedgehog. *J Physiol* 100:459-473.
- Adrian ED (1950) The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 2:377-388.
- Alonso M, Viollet C, Gabellec MM, Meas-Yedid V, Olivo-Marin JC, Lledo PM (2006) Olfactory discrimination learning increases the survival of adult-born neurons in the olfactory bulb. *J Neurosci* 26:10508-10513.
- Angioy AM, Desogus A, Barbarossa IT, Anderson P, Hansson BS (2003) Extreme sensitivity in an olfactory system. *Chem Senses* 28:279-284.
- Anton PS, Granger R, Lynch G (1993) Simulated dendritic spines influence reciprocal synaptic strengths and lateral inhibition in the olfactory bulb. *Brain Res* 628:157-165.
- Aungst JL, Heyward PM, Puche AC, Karnup SV, Hayar A, Szabo G, Shipley MT (2003) Centre-surround inhibition among olfactory bulb glomeruli. *Nature* 426:623-629.
- Bacci A, Huguenard JR (2006) Enhancement of spike-timing precision by autaptic transmission in neocortical inhibitory interneurons. *Neuron* 49:119-130.
- Balseiro SC, Correia HR (2006) Is olfactory detection of human cancer by dogs based on major histocompatibility complex-dependent odour components?--A possible cure and a precocious diagnosis of cancer. *Med Hypotheses* 66:270-272.
- Balu R, Strowbridge BW (2006) Opposing inward and outward conductances regulate rebound discharges in olfactory mitral cells. *J Neurophysiol*.
- Balu R, Larimer P, Strowbridge BW (2004) Phasic stimuli evoke precisely timed spikes in intermittently discharging mitral cells. *J Neurophysiol* 92:743-753.
- Bathellier B, Lagier S, Faure P, Lledo PM (2006) Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 95:2678-2691.
- Bensafi M, Tsutsui T, Khan R, Levenson RW, Sobel N (2004) Sniffing a human sex-steroid derived compound affects mood and autonomic arousal in a dose-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology* 29:1290-1299.
- Bhalla US, Bower JM (1993) Exploring parameter space in detailed single neuron models: simulations of the mitral and granule cells of the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 69:1948-1965.
- Bhalla US, Bower JM (1997) Multiday recordings from olfactory bulb neurons in awake freely moving rats: spatially and temporally organized variability in odorant response properties. *J Comput Neurosci* 4:221-256.
- Bibbig A, Middleton S, Racca C, Gillies MJ, Garner H, Lebeau FE, Davies CH, Whittington MA (2007) Beta rhythms (15-20 Hz) generated by nonreciprocal communication in hippocampus. *J Neurophysiol* 97:2812-2823.
- Bigiani A, Mucignat-Caretta C, Montani G, Tirindelli R (2005) Pheromone reception in mammals. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 154:1-35.
- Borgers C, Kopell N (2003) Synchronization in networks of excitatory and inhibitory neurons with sparse, random connectivity. *Neural Comput* 15:509-538.
- Borgers C, Kopell N (2005) Effects of noisy drive on rhythms in networks of excitatory and inhibitory neurons. *Neural Comput* 17:557-608.
- Brennan PA, Kendrick KM (2006) Mammalian social odours: attraction and individual recognition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361:2061-2078.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Bressler SL (1984) Spatial organization of EEGs from olfactory bulb and cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 57:270-276.
- Bressler SL (1987) Relation of olfactory bulb and cortex. I. Spatial variation of bulbocortical interdependence. *Brain Res* 409:285-293.
- Bressler SL (1988) Changes in electrical activity of rabbit olfactory bulb and cortex to conditioned odor stimulation. *Behav Neurosci* 102:740-747.
- Brody CD, Hopfield JJ (2003) Simple networks for spike-timing-based computation, with application to olfactory processing. *Neuron* 37:843-852.
- Brown E, Moehlis J, Holmes P (2004) On the phase reduction and response dynamics of neural oscillator populations. *Neural Comput* 16:673-715.
- Brunel N (2000) Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *J Comput Neurosci* 8:183-208.
- Brunel N, Wang XJ (2003) What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. *J Neurophysiol* 90:415-430.
- Buck L, Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175-187.
- Buck LB (2004) Olfactory receptors and odor coding in mammals. *Nutr Rev* 62:S184-188; discussion S224-141.
- Buonviso N, Chaput MA (1990) Response similarity to odors in olfactory bulb output cells presumed to be connected to the same glomerulus: electrophysiological study using simultaneous single-unit recordings. *J Neurophysiol* 63:447-454.
- Buonviso N, Chaput MA, Berthommier F (1992) Temporal pattern analyses in pairs of neighboring mitral cells. *J Neurophysiol* 68:417-424.
- Buonviso N, Amat C, Litaudon P (2006) Respiratory modulation of olfactory neurons in the rodent brain. *Chem Senses* 31:145-154.
- Buonviso N, Amat C, Litaudon P, Roux S, Royet JP, Farget V, Sicard G (2003) Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle. *Eur J Neurosci* 17:1811-1819.
- Cain WS, Turk A (1985) Smell of danger: an analysis of LP-gas odorization. *Am Ind Hyg Assoc J* 46:115-126.
- Cang J, Isaacson JS (2003) In vivo whole-cell recording of odor-evoked synaptic transmission in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 23:4108-4116.
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT (2006) High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313:1626-1628.
- Carskadon MA, Herz RS (2004) Minimal olfactory perception during sleep: why odor alarms will not work for humans. *Sleep* 27:402-405.
- Cenier T, Garcia S, Litaudon P, Amat C, Buonviso N (2006) Rhythmic activities of individual cells and LFP oscillations in the rat olfactory bulb. In: ECRO 2006. Granada: ECRO 2006.
- Cenier T LB, Lafaye de Micheaux P, Garcia S, Roux S, Litaudon P, Amat C, Buonviso N. (2007) Do odorant molecular features determine LFP oscillatory patterns in the olfactory bulb of anesthetized rat?
- Chalansonnet M, Chaput MA (1998) Olfactory bulb output cell temporal response patterns to increasing odor concentrations in freely breathing rats. *Chem Senses* 23:1-9.
- Chapman CA, Xu Y, Haykin S, Racine RJ (1998) Beta-frequency (15-35 Hz) electroencephalogram activities elicited by toluene and electrical stimulation in the behaving rat. *Neuroscience* 86:1307-1319.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Chaput M, Holley A (1979) Spontaneous activity of olfactory bulb neurons in awake rabbits, with some observations on the effects of pentobarbital anaesthesia. *J Physiol (Paris)* 75:939-948.
- Chaput MA (2000) EOG responses in anesthetized freely breathing rats. *Chem Senses* 25:695-701.
- Chaput MA, Buonviso N, Berthommier F (1992) Temporal Patterns in Spontaneous and Odour-evoked Mitral Cell Discharges Recorded in Anaesthetized Freely Breathing Animals. *Eur J Neurosci* 4:813-822.
- Chklovskii DB, Mel BW, Svoboda K (2004) Cortical rewiring and information storage. *Nature* 431:782-788.
- Christen M, Nicol A, Kendrick K, Ott T, Stoop R (2006) Odour encoding in olfactory neuronal networks beyond synchronization. *Neuroreport* 17:1499-1502.
- Christensen TA, Hildebrand JG (2002) Pheromonal and host-odor processing in the insect antennal lobe: how different? *Curr Opin Neurobiol* 12:393-399.
- Christie JM, Westbrook GL (2006) Lateral excitation within the olfactory bulb. *J Neurosci* 26:2269-2277.
- Christie JM, Bark C, Hormuzdi SG, Helbig I, Monyer H, Westbrook GL (2005) Connexin36 mediates spike synchrony in olfactory bulb glomeruli. *Neuron* 46:761-772.
- Cleland TA, Linster C (2002) How synchronization properties among second-order sensory neurons can mediate stimulus salience. *Behav Neurosci* 116:212-221.
- Cleland TA, Linster C (2005) Computation in the olfactory system. *Chem Senses* 30:801-813.
- Cleland TA, Sethupathy P (2006) Non-topographical contrast enhancement in the olfactory bulb. *BMC Neurosci* 7:7.
- Cleland TA, Johnson BA, Leon M, Linster C (2007) Relational representation in the olfactory system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:1953-1958.
- Coombes S, Bressloff PC (1999) Mode locking and Arnold tongues in integrate-and-fire neural oscillators. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 60:2086-2096.
- Davison AP, Feng J, Brown D (2000) A reduced compartmental model of the mitral cell for use in network models of the olfactory bulb. *Brain Res Bull* 51:393-399.
- Davison AP, Feng J, Brown D (2003) Dendrodendritic inhibition and simulated odor responses in a detailed olfactory bulb network model. *J Neurophysiol* 90:1921-1935.
- Davison IG, Katz LC (2007) Sparse and selective odor coding by mitral/tufted neurons in the main olfactory bulb. *J Neurosci* 27:2091-2101.
- Dayan P, Abbott L (2001) *Theoretical Neurocience*.
- Debarbieux F, Audinat E, Charpak S (2003) Action potential propagation in dendrites of rat mitral cells in vivo. *J Neurosci* 23:5553-5560.
- Desmaisons D, Vincent JD, Lledo PM (1999) Control of action potential timing by intrinsic subthreshold oscillations in olfactory bulb output neurons. *J Neurosci* 19:10727-10737.
- Di Prisco GV, Freeman WJ (1985) Odor-related bulbar EEG spatial pattern analysis during appetitive conditioning in rabbits. *Behav Neurosci* 99:964-978.
- Didier A, Carleton A, Bjaalie JG, Vincent JD, Ottersen OP, Storm-Mathisen J, Lledo PM (2001) A dendrodendritic reciprocal synapse provides a recurrent excitatory connection in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6441-6446.
- Duchamp-Viret P, Chaput MA, Duchamp A (1999) Odor response properties of rat olfactory receptor neurons. *Science* 284:2171-2174.
- Duchamp-Viret P, Duchamp A, Chaput MA (2000) Peripheral odor coding in the rat and frog: quality and intensity specification. *J Neurosci* 20:2383-2390.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Eeckman FH, Freeman WJ (1990) Correlations between unit firing and EEG in the rat olfactory system. *Brain Res* 528:238-244.
- Egger V, Svoboda K, Mainen ZF (2003) Mechanisms of lateral inhibition in the olfactory bulb: efficiency and modulation of spike-evoked calcium influx into granule cells. *J Neurosci* 23:7551-7558.
- Egger V, Svoboda K, Mainen ZF (2005) Dendrodendritic synaptic signals in olfactory bulb granule cells: local spine boost and global low-threshold spike. *J Neurosci* 25:3521-3530.
- Ermentrout B (1996) Type I membranes, phase resetting curves, and synchrony. *Neural Comput* 8:979-1001.
- Fdez Galan R, Sachse S, Galizia CG, Herz AV (2004) Odor-driven attractor dynamics in the antennal lobe allow for simple and rapid olfactory pattern classification. *Neural Comput* 16:999-1012.
- Fell J, Fernandez G, Klaver P, Elger CE, Fries P (2003) Is synchronized neuronal gamma activity relevant for selective attention? *Brain Res Brain Res Rev* 42:265-272.
- Fisher NI (1993) *Statistical Analysis of Circular Data*. New York: Cambridge University Press.
- Fourcaud-Trocme N, Galan RF, Urban NN (2006) Ionic current basis of the typeII dynamics in olfactory bulb mitral cells. In: *Neurocomp*. Pontamousson.
- Fourcaud-Trocme N, Hansel D, van Vreeswijk C, Brunel N (2003) How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs. *J Neurosci* 23:11628-11640.
- Franks KM, Isaacson JS (2006) Strong single-fiber sensory inputs to olfactory cortex: implications for olfactory coding. *Neuron* 49:357-363.
- Freeman WJ, Baird B (1987) Relation of olfactory EEG to behavior: spatial analysis. *Behav Neurosci* 101:393-408.
- Friedman D, Strowbridge BW (2003) Both electrical and chemical synapses mediate fast network oscillations in the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 89:2601-2610.
- Friedrich RW, Laurent G (2001) Dynamic optimization of odor representations by slow temporal patterning of mitral cell activity. *Science* 291:889-894.
- Friedrich RW, Habermann CJ, Laurent G (2004) Multiplexing using synchrony in the zebrafish olfactory bulb. *Nat Neurosci* 7:862-871.
- Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R (2001) Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291:1560-1563.
- Galan RF, Ermentrout GB, Urban NN (2005) Efficient estimation of phase-resetting curves in real neurons and its significance for neural-network modeling. *Phys Rev Lett* 94:158101.
- Galan RF, Fourcaud-Trocme N, Ermentrout GB, Urban NN (2006) Correlation-induced synchronization of oscillations in olfactory bulb neurons. *J Neurosci* 26:3646-3655.
- Galizia CG, Kuttner A, Joerges J, Menzel R (2000) Odour representation in honeybee olfactory glomeruli shows slow temporal dynamics: an optical recording study using a voltage-sensitive dye. *J Insect Physiol* 46:877-886.
- Gerstein GL, Kiang NY (1960) An approach to the quantitative analysis of electrophysiological data from single neurons. *Biophys J* 1:15-28.
- Giraudet P, Berthommier F, Chaput M (2002) Mitral cell temporal response patterns evoked by odor mixtures in the rat olfactory bulb. *J Neurophysiol* 88:829-838.
- Gray CM (1999) The temporal correlation hypothesis of visual feature integration: still alive and well. *Neuron* 24:31-47, 111-125.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Gray CM, Konig P, Engel AK, Singer W (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338:334-337.
- Grosmaître X, Santarelli LC, Tan J, Luo M, Ma M (2007) Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nat Neurosci* 10:348-354.
- Gurtubay IG, Alegre M, Labarga A, Malanda A, Artieda J (2004) Gamma band responses to target and non-target auditory stimuli in humans. *Neurosci Lett* 367:6-9.
- Gurwitsch A (1935) Développement historique de la Gestalt-Psychologie.
- Gutkin BS, Ermentrout GB, Reyes AD (2005) Phase-response curves give the responses of neurons to transient inputs. *J Neurophysiol* 94:1623-1635.
- Halabisky B, Strowbridge BW (2003) Gamma-frequency excitatory input to granule cells facilitates dendrodendritic inhibition in the rat olfactory Bulb. *J Neurophysiol* 90:644-654.
- Hayar A, Shipley MT, Ennis M (2005) Olfactory bulb external tufted cells are synchronized by multiple intraglomerular mechanisms. *J Neurosci* 25:8197-8208.
- Hayar A, Karnup S, Shipley MT, Ennis M (2004) Olfactory bulb glomeruli: external tufted cells intrinsically burst at theta frequency and are entrained by patterned olfactory input. *J Neurosci* 24:1190-1199.
- Hayar A, Karnup S, Ennis M, Shipley MT (2004) External tufted cells: a major excitatory element that coordinates glomerular activity. *J Neurosci* 24:6676-6685.
- Haykin S, Chen Z (2005) The cocktail party problem. *Neural Comput* 17:1875-1902.
- Heale VR, Vanderwolf CH, Kavaliers M (1994) Components of weasel and fox odors elicit fast wave bursts in the dentate gyrus of rats. *Behav Brain Res* 63:159-165.
- Hermer-Vazquez R, Hermer-Vazquez L, Srinivasan S, Chapin JK (2007) Beta- and gamma-frequency coupling between olfactory and motor brain regions prior to skilled, olfactory-driven reaching. *Exp Brain Res*.
- Hoppensteadt FC, Izhikevich EM (2000) Synchronization of laser oscillators, associative memory, and optical neurocomputing. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 62:4010-4013.
- Hromádka T, Zador AM (2007) Toward the mechanisms of auditory attention. *Hear Res*.
- Hutcheon B, Yarom Y (2000) Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci* 23:216-222.
- Isaacson JS (1999) Glutamate spillover mediates excitatory transmission in the rat olfactory bulb. *Neuron* 23:377-384.
- Isaacson JS (2001) Mechanisms governing dendritic gamma-aminobutyric acid (GABA) release in the rat olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:337-342.
- Isaacson JS, Strowbridge BW (1998) Olfactory reciprocal synapses: dendritic signaling in the CNS. *Neuron* 20:749-761.
- Izhikevich E (2006) *Dynamical Systems in Neuroscience: the Geometry of Excitability and Bursting*.
- Izhikevich EM (2001) Resonate-and-fire neurons. *Neural Netw* 14:883-894.
- Izhikevich EM (2004) Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Trans Neural Netw* 15:1063-1070.
- Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C (2002) Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nat Genet* 30:175-179.
- Jacquot L, Monnin J, Brand G (2004) Unconscious odor detection could not be due to odor itself. *Brain Res* 1002:51-54.
- Jahr CE, Nicoll RA (1982) An intracellular analysis of dendrodendritic inhibition in the turtle in vitro olfactory bulb. *J Physiol* 326:213-234.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Jinks A, Laing DG (1999) A limit in the processing of components in odour mixtures. *Perception* 28:395-404.
- Kashiwadani H, Sasaki YF, Uchida N, Mori K (1999) Synchronized oscillatory discharges of mitral/tufted cells with different molecular receptive ranges in the rabbit olfactory bulb. *J Neurophysiol* 82:1786-1792.
- Kay LM (2003) Two species of gamma oscillations in the olfactory bulb: dependence on behavioral state and synaptic interactions. *J Integr Neurosci* 2:31-44.
- Kay LM (2003) A challenge to chaotic itinerancy from brain dynamics. *Chaos* 13:1057-1066.
- Kay LM, Freeman WJ (1998) Bidirectional processing in the olfactory-limbic axis during olfactory behavior. *Behav Neurosci* 112:541-553.
- Kay LM, Laurent G (1999) Odor- and context-dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats. *Nat Neurosci* 2:1003-1009.
- Kay LM, Sherman SM (2007) An argument for an olfactory thalamus. *Trends Neurosci* 30:47-53.
- Keller A, Vosshall LB (2004) Human olfactory psychophysics. *Curr Biol* 14:R875-878.
- Kepecs A, Uchida N, Mainen ZF (2006) The sniff as a unit of olfactory processing. *Chem Senses* 31:167-179.
- Kozlov AS, Angulo MC, Audinat E, Charpak S (2006) Target cell-specific modulation of neuronal activity by astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:10058-10063.
- Kronland-Martinet R, Morlet J, Grossmann A (1987) Analysis of sound patterns through wavelet transforms. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence* 1:273-302.
- Kurahashi T, Lowe G, Gold GH (1994) Suppression of odorant responses by odorants in olfactory receptor cells. *Science* 265:118-120.
- Kuramoto Y (1975) Self-entrainment of a population of coupled non-linear oscillators. In: *International Symposium on Mathematical Problems in Theoretical Physics* ((Springer B, ed), pp pp.420-422. Berlin: Ed. H. Araki.
- Kurtz DB, Sheehe PR, Kent PF, White TL, Hornung DE, Wright HN (2000) Odorant quality perception: a metric individual differences approach. *Percept Psychophys* 62:1121-1129.
- Lagier S, Carleton A, Lledo PM (2004) Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates gamma oscillations in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 24:4382-4392.
- Lagier S, Panzanelli P, Russo RE, Nissant A, Bathellier B, Sasso-Pognetto M, Fritschy JM, Lledo PM (2007) GABAergic inhibition at dendrodendritic synapses tunes {gamma} oscillations in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Lampl I, Yarom Y (1997) Subthreshold oscillations and resonant behavior: two manifestations of the same mechanism. *Neuroscience* 78:325-341.
- Laska M, Joshi D, Shepherd GM (2006) Olfactory sensitivity for aliphatic aldehydes in CD-1 mice. *Behav Brain Res* 167:349-354.
- Laurent G (2002) Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals. *Nat Rev Neurosci* 3:884-895.
- Laurent G, Davidowitz H (1994) Encoding of Olfactory Information with Oscillating Neural Assemblies. *Science* 265:1872-1875.
- Laurent G, Wehr M, Davidowitz H (1996) Temporal representations of odors in an olfactory network. *J Neurosci* 16:3837-3847.
- Lehmkuhle MJ, Normann RA, Maynard EM (2003) High-resolution analysis of the spatio-temporal activity patterns in rat olfactory bulb evoked by enantiomer odors. *Chem Senses* 28:499-508.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Lehmkuhle MJ, Normann RA, Maynard EM (2006) Trial-by-trial discrimination of three enantiomer pairs by neural ensembles in mammalian olfactory bulb. *J Neurophysiol* 95:1369-1379.
- Lehmkuhle MJ, Normann RA, Maynard EM (2007) Ensemble synchronous firing rate between pairs of single units projecting to non-neighboring glomeruli may not contribute to odorant discrimination or identification. in prep.
- Lei H, Christensen TA, Hildebrand JG (2004) Spatial and temporal organization of ensemble representations for different odor classes in the moth antennal lobe. *J Neurosci* 24:11108-11119.
- Leon M, Johnson BA (2003) Olfactory coding in the mammalian olfactory bulb. *Brain Res Brain Res Rev* 42:23-32.
- Lestienne R, Tuckwell HC, Chalansonnet M, Chaput M (1999) Repeating triplets of spikes and oscillations in the mitral cell discharges of freely breathing rats. *Eur J Neurosci* 11:3185-3193.
- Li Z (1990) A model of olfactory adaptation and sensitivity enhancement in the olfactory bulb. *Biol Cybern* 62:349-361.
- Li Z, Hopfield JJ (1989) Modeling the olfactory bulb and its neural oscillatory processings. *Biol Cybern* 61:379-392.
- Liman ER (2006) Use it or lose it: molecular evolution of sensory signaling in primates. *Pflugers Arch*.
- Linster C, Gervais R (1996) Investigation of the role of interneurons and their modulation by centrifugal fibers in a neural model of the olfactory bulb. *J Comput Neurosci* 3:225-246.
- Linster C, Hasselmo M (1997) Modulation of inhibition in a model of olfactory bulb reduces overlap in the neural representation of olfactory stimuli. *Behav Brain Res* 84:117-127.
- Linster C, Cleland TA (2004) Configurational and elemental odor mixture perception can arise from local inhibition. *J Comput Neurosci* 16:39-47.
- Linster C, Sachse S, Galizia CG (2005) Computational modeling suggests that response properties rather than spatial position determine connectivity between olfactory glomeruli. *J Neurophysiol* 93:3410-3417.
- Linster C, Johnson BA, Morse A, Yue E, Leon M (2002) Spontaneous versus reinforced olfactory discriminations. *J Neurosci* 22:6842-6845.
- Lisman J (2005) The theta/gamma discrete phase code occurring during the hippocampal phase precession may be a more general brain coding scheme. *Hippocampus* 15:913-922.
- Livermore A, Laing DG (1998) The influence of odor type on the discrimination and identification of odorants in multicomponent odor mixtures. *Physiol Behav* 65:311-320.
- Lledo PM, Lagier S (2006) Adjusting neurophysiological computations in the adult olfactory bulb. *Semin Cell Dev Biol* 17:443-453.
- Lledo PM, Alonso M, Grubb MS (2006) Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 7:179-193.
- Lowe G (2002) Inhibition of backpropagating action potentials in mitral cell secondary dendrites. *J Neurophysiol* 88:64-85.
- Lowe G (2003) Flash photolysis reveals a diversity of ionotropic glutamate receptors on the mitral cell somatodendritic membrane. *J Neurophysiol* 90:1737-1746.
- Lowe G, Gold GH (1995) Olfactory transduction is intrinsically noisy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:7864-7868.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Lundstrom JN, Olsson MJ (2005) Subthreshold amounts of social odorant affect mood, but not behavior, in heterosexual women when tested by a male, but not a female, experimenter. *Biol Psychol* 70:197-204.
- Lundstrom JN, Seven S, Olsson MJ, Schaal B, Hummel T (2006) Olfactory event-related potentials reflect individual differences in odor valence perception. *Chem Senses* 31:705-711.
- Ma M, Shepherd GM (2000) Functional mosaic organization of mouse olfactory receptor neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:12869-12874.
- Macrides F, Eichenbaum HB, Forbes WB (1982) Temporal relationship between sniffing and the limbic theta rhythm during odor discrimination reversal learning. *J Neurosci* 2:1705-1717.
- Mainen ZF (2006) Behavioral analysis of olfactory coding and computation in rodents. *Curr Opin Neurobiol* 16:429-434.
- Mainen ZF, Sejnowski TJ (1995) Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science* 268:1503-1506.
- Mainland J, Sobel N (2006) The sniff is part of the olfactory percept. *Chem Senses* 31:181-196.
- Margrie TW, Schaefer AT (2003) Theta oscillation coupled spike latencies yield computational vigour in a mammalian sensory system. *J Physiol* 546:363-374.
- Marin EC, Jefferis GS, Komiyama T, Zhu H, Luo L (2002) Representation of the glomerular olfactory map in the *Drosophila* brain. *Cell* 109:243-255.
- Martin C (2004) Dynamique oscillatoire dans le système olfactif et représentation des odeurs: Etude chez le rat vigile dans une tâche de reconnaissance olfactive. In, pp 179. Lyon: Université Claude Bernard-Lyon 1.
- Martin C, Gervais R, Messaoudi B, Ravel N (2006) Learning-induced oscillatory activities correlated to odour recognition: a network activity. *Eur J Neurosci* 23:1801-1810.
- Martin C, Gervais R, Chabaud P, Messaoudi B, Ravel N (2004) Learning-induced modulation of oscillatory activities in the mammalian olfactory system: the role of the centrifugal fibres. *J Physiol Paris* 98:467-478.
- Martin C, Gervais R, Hugues E, Messaoudi B, Ravel N (2004) Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition? *J Neurosci* 24:389-397.
- Mombaerts P (2001) How smell develops. *Nat Neurosci* 4 Suppl:1192-1198.
- Mori K, Nagao H, Yoshihara Y (1999) The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 286:711-715.
- Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M (2006) Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev* 86:409-433.
- Navon D (1983) How many trees does it take to make a forest? *Perception* 12:239-254.
- Neville KR, Haberly LB (2003) Beta and gamma oscillations in the olfactory system of the urethane-anesthetized rat. *J Neurophysiol* 90:3921-3930.
- Niimura Y, Nei M (2006) Evolutionary dynamics of olfactory and other chemosensory receptor genes in vertebrates. *J Hum Genet* 51:505-517.
- Nusser Z, Kay LM, Laurent G, Homanics GE, Mody I (2001) Disruption of GABA(A) receptors on GABAergic interneurons leads to increased oscillatory power in the olfactory bulb network. *J Neurophysiol* 86:2823-2833.
- Oren I, Mann EO, Paulsen O, Hajos N (2006) Synaptic currents in anatomically identified CA3 neurons during hippocampal gamma oscillations in vitro. *J Neurosci* 26:9923-9934.
- Parra L, Bikson M (2004) Model of the effect of extracellular fields on spike time coherence. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 6:4584-4587.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Perez-Orive J, Mazor O, Turner GC, Cassenaer S, Wilson RI, Laurent G (2002) Oscillations and sparsening of odor representations in the mushroom body. *Science* 297:359-365.
- Pikovsky A, MR, and J. Kurths. (2001) *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge University Press.
- Pinato G, Midtgaard J (2003) Regulation of granule cell excitability by a low-threshold calcium spike in turtle olfactory bulb. *J Neurophysiol* 90:3341-3351.
- Pinato G, Midtgaard J (2005) Dendritic sodium spikelets and low-threshold calcium spikes in turtle olfactory bulb granule cells. *J Neurophysiol* 93:1285-1294.
- Poirazi P, Mel BW (2001) Impact of active dendrites and structural plasticity on the memory capacity of neural tissue. *Neuron* 29:779-796.
- Potter H, Chorover SL (1976) Response plasticity in hamster olfactory bulb: peripheral and central processes. *Brain Res* 116:417-429.
- Potts WK (2002) Wisdom through immunogenetics. *Nat Genet* 30:130-131.
- Rabinovich M, Volkovskii A, Lecanda P, Huerta R, Abarbanel HD, Laurent G (2001) Dynamical encoding by networks of competing neuron groups: winnerless competition. *Phys Rev Lett* 87:068102.
- Rabinovich MI, Huerta R, Volkovskii A, Abarbanel HD, Stopfer M, Laurent G (2000) Dynamical coding of sensory information with competitive networks. *J Physiol Paris* 94:465-471.
- Radman T, Su Y, An JH, Parra LC, Bikson M (2007) Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: implications for endogenous field effects. *J Neurosci* 27:3030-3036.
- Rajan R, Clement JP, Bhalla US (2006) Rats smell in stereo. *Science* 311:666-670.
- Rall W, Shepherd GM (1968) Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *J Neurophysiol* 31:884-915.
- Raman B, Joseph J, Tang J, Stopfer M (2007) Receptor neuron response dynamics drive odor-elicited spatio-temporal patterning in the antennal lobe. In: *Cosyne*. Salt Lake City.
- Ravel N, Chabaud P, Martin C, Gaveau V, Hugues E, Tallon-Baudry C, Bertrand O, Gervais R (2003) Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 17:350-358.
- Reisenman CE, Christensen TA, Francke W, Hildebrand JG (2004) Enantioselectivity of projection neurons innervating identified olfactory glomeruli. *J Neurosci* 24:2602-2611.
- Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB (1993) A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* 73:597-609.
- Rinberg D (2005) *Soc. for. Neurosc. In.*
- Rinberg D, Koulakov A, Gelperin A (2006) Sparse odor coding in awake behaving mice. *J Neurosci* 26:8857-8865.
- Roelfsema PR (2006) Cortical algorithms for perceptual grouping. *Annu Rev Neurosci* 29:203-227.
- Roskies AL (1999) The binding problem. *Neuron* 24:7-9, 111-125.
- Roux SG, Cenier T, Garcia S, Litaudon P, Buonviso N (2007) A wavelet-based method for local phase extraction from a multi-frequency oscillatory signal. *J Neurosci Methods* 160:135-143.
- Roux SG, Garcia S, Bertrand B, Cenier T, Vigouroux M, Buonviso N, Litaudon P (2006) Respiratory cycle as time basis: an improved method for averaging olfactory neural events. *J Neurosci Methods* 152:173-178.
- Rubin DB, Cleland TA (2006) Dynamical mechanisms of odor processing in olfactory bulb mitral cells. *J Neurophysiol* 96:555-568.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Saghatelyan A, Roux P, Migliore M, Rochefort C, Desmaisons D, Charneau P, Shepherd GM, Lledo PM (2005) Activity-dependent adjustments of the inhibitory network in the olfactory bulb following early postnatal deprivation. *Neuron* 46:103-116.
- Salin PA, Lledo PM, Vincent JD, Charpak S (2001) Dendritic glutamate autoreceptors modulate signal processing in rat mitral cells. *J Neurophysiol* 85:1275-1282.
- Schaus MJ, Moehlis J (2006) On the Response of Neurons to Sinusoidal Current Stimuli: Phase Response Curves and Phase-Locking. In: 45th IEEE Conference on Decision & Control, pp 2376-2381. San Diego.
- Schoppa NE (2006) AMPA/kainate receptors drive rapid output and precise synchrony in olfactory bulb granule cells. *J Neurosci* 26:12996-13006.
- Schoppa NE (2006) Synchronization of olfactory bulb mitral cells by precisely timed inhibitory inputs. *Neuron* 49:271-283.
- Schoppa NE, Westbrook GL (2001) Glomerulus-specific synchronization of mitral cells in the olfactory bulb. *Neuron* 31:639-651.
- Schoppa NE, Urban NN (2003) Dendritic processing within olfactory bulb circuits. *Trends Neurosci* 26:501-506.
- Schoppa NE, Kinzie JM, Sahara Y, Segerson TP, Westbrook GL (1998) Dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb is driven by NMDA receptors. *J Neurosci* 18:6790-6802.
- Shepherd GM (1972) Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev* 52:864-917.
- Singer W (1999) Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24:49-65, 111-125.
- Sobel EC, Tank DW (1993) Timing of odor stimulation does not alter patterning of olfactory bulb unit activity in freely breathing rats. *J Neurophysiol* 69:1331-1337.
- Sorensen PW (1996) Biological responsiveness to pheromones provides fundamental and unique insight into olfactory function. *Chem Senses* 21:245-256.
- Spors H, Wachowiak M, Cohen LB, Friedrich RW (2006) Temporal dynamics and latency patterns of receptor neuron input to the olfactory bulb. *J Neurosci* 26:1247-1259.
- Stopfer M, Bhagavan S, Smith BH, Laurent G (1997) Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies. *Nature* 390:70-74.
- Sturm AK, König P (2001) Mechanisms to synchronize neuronal activity. *Biol Cybern* 84:153-172.
- Tabor R, Yaksi E, Weislogel JM, Friedrich RW (2004) Processing of odor mixtures in the zebrafish olfactory bulb. *J Neurosci* 24:6611-6620.
- Tiesinga PH, Jose JV (2000) Robust gamma oscillations in networks of inhibitory hippocampal interneurons. *Network* 11:1-23.
- Tiesinga PH, Sejnowski TJ (2004) Rapid temporal modulation of synchrony by competition in cortical interneuron networks. *Neural Comput* 16:251-275.
- Tootell RB, Silverman MS, Switkes E, De Valois RL (1982) Deoxyglucose analysis of retinotopic organization in primate striate cortex. *Science* 218:902-904.
- Uchida N, Mainen ZF (2003) Speed and accuracy of olfactory discrimination in the rat. *Nat Neurosci* 6:1224-1229.
- Uchida N, Kepecs A, Mainen ZF (2006) Seeing at a glance, smelling in a whiff: rapid forms of perceptual decision making. *Nat Rev Neurosci* 7:485-491.
- Usrey WM, Alonso JM, Reid RC (2000) Synaptic interactions between thalamic inputs to simple cells in cat visual cortex. *J Neurosci* 20:5461-5467.
- Vanderwolf CH, Zibrowski EM (2001) Pyriform cortex beta-waves: odor-specific sensitization following repeated olfactory stimulation. *Brain Res* 892:301-308.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

- Vanderwolf CH, Zibrowski EM, Wakarchuk D (2002) The ability of various chemicals to elicit olfactory beta-waves in the pyriform cortex of meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*) and laboratory rats (*Rattus norvegicus*). *Brain Res* 924:151-158.
- Wachowiak M, Denk W, Friedrich RW (2004) Functional organization of sensory input to the olfactory bulb glomerulus analyzed by two-photon calcium imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:9097-9102.
- Wang XJ (1993) Ionic basis for intrinsic 40 Hz neuronal oscillations. *Neuroreport* 5:221-224.
- Wang XJ, Buzsaki G (1996) Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci* 16:6402-6413.
- Wang XY, McKenzie JS, Kemm RE (1996) Whole-cell K⁺ currents in identified olfactory bulb output neurones of rats. *J Physiol* 490 (Pt 1):63-77.
- Wellis DP, Scott JW (1990) Intracellular responses of identified rat olfactory bulb interneurons to electrical and odor stimulation. *J Neurophysiol* 64:932-947.
- Welsh JP, Lang EJ, Suglhara I, Llinas R (1995) Dynamic organization of motor control within the olivocerebellar system. *Nature* 374:453-457.
- Welsh JS (2004) Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: another cancer detected by "pet scan". *Bmj* 329:1286-1287.
- Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH (2000) Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int J Psychophysiol* 38:315-336.
- Willhite DC, Nguyen KT, Masurkar AV, Greer CA, Shepherd GM, Chen WR (2006) Viral tracing identifies distributed columnar organization in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12592-12597.
- Wilson DA, Stevenson RJ (2003) Olfactory perceptual learning: the critical role of memory in odor discrimination. *Neurosci Biobehav Rev* 27:307-328.
- Wise PM, Olsson MJ, Cain WS (2000) Quantification of odor quality. *Chem Senses* 25:429-443.
- Womelsdorf T, Fries P, Mitra PP, Desimone R (2006) Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature* 439:733-736.
- Xiong W, Chen WR (2002) Dynamic gating of spike propagation in the mitral cell lateral dendrites. *Neuron* 34:115-126.
- Yokoi M, Mori K, Nakanishi S (1995) Refinement of odor molecule tuning by dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:3371-3375.
- Yordanova J, Kolev V, Demiralp T (1997) The phase-locking of auditory gamma band responses in humans is sensitive to task processing. *Neuroreport* 8:3999-4004.
- Zelles T, Boyd JD, Hardy AB, Delaney KR (2006) Branch-specific Ca²⁺ influx from Na⁺-dependent dendritic spikes in olfactory granule cells. *J Neurosci* 26:30-40.
- Zhang X, Firestein S (2002) The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nat Neurosci* 5:124-133.
- Zibrowski EM, Vanderwolf CH (1997) Oscillatory fast wave activity in the rat pyriform cortex: relations to olfaction and behavior. *Brain Res* 766:39-49.
- Zibrowski EM, Hoh TE, Vanderwolf CH (1998) Fast wave activity in the rat rhinencephalon: elicitation by the odors of phytochemicals, organic solvents, and a rodent predator. *Brain Res* 800:207-215.
- Zou Z, Buck LB (2006) Combinatorial effects of odorant mixes in olfactory cortex. *Science* 311:1477-1481.
- Zou Z, Li F, Buck LB (2005) Odor maps in the olfactory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:7724-7729.

Rôle des synapses dendrodendritiques Mitrales-Granules.
Thèse de doctorat de F.David. 2007.

Zou Z, Horowitz LF, Montmayeur JP, Snapper S, Buck LB (2001) Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature* 414:173-179.