

## Un modèle systémique pour l'étude de la synergie de récepteurs synaptiques

Pierre Chauvet, Jean-Marc Dupont, Bassam Daya

► **To cite this version:**

Pierre Chauvet, Jean-Marc Dupont, Bassam Daya. Un modèle systémique pour l'étude de la synergie de récepteurs synaptiques. Christine Bourjot and Nicolas Grégori and Henri Schroeder and Anna Berardi. Colloque de l'Association pour la Recherche Cognitive - ARCo'07: Cognition – Complexité – Collectif, Nov 2007, Nancy, France. pp.155-166, 2007, Acta-Cognitica. <inria-00203165>

**HAL Id: inria-00203165**

**<https://hal.inria.fr/inria-00203165>**

Submitted on 9 Jan 2008

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

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

## **Un modèle systémique pour l'étude de la synergie de récepteurs synaptiques**

Pierre CHAUVET – Jean-Marc DUPONT – Bassam DAYA<sup>(3)</sup>

(1) *CREAM/IRFA, Institut de Mathématiques Appliquées – UCO*  
*Pierre.Chauvet@uco.fr*

(2) *VFS-Bio*  
*jeanmarcdupont@free.fr*

(3) *département GRIT, IUT de Saïda*  
*b\_daya@hotmail.com*

**Résumé** – Nous montrons par le biais d'un modèle systémique la présence d'une synergie entre différents récepteurs contenus dans la synapse excitatrice. Nous retiendrons ici l'exemple des 2 principaux récepteurs glutamatergiques AMPA et NMDA. La réponse dans le temps d'un récepteur à un afflux de neurotransmetteurs se traduit par une variation de la concentration intracellulaire de calcium. Or le calcium est à la source des processus qui modifient la synapse, donc à la base de l'apprentissage. Chaque type de canal possède sa propre dynamique de réponse, qui peut être définie par sa vitesse et sa durée. Les récepteurs AMPA réagissent rapidement mais à court terme, les récepteurs NMDA réagissent lentement mais à long terme. C'est la combinaison de ces différents comportements qui entraîne une variabilité importante et non linéaire de la concentration de calcium. Nos simulations confirment la synergie entre récepteurs lents et rapides, permettant ainsi à une unique structure, la synapse, d'assurer simultanément à son niveau le transport de l'information et la mémorisation.

**Mots-Clés** – Synapse, Systémique, Synergie, Récepteurs glutamatergiques, Calcium.

### **1. INTRODUCTION**

Les variations de la concentration en ions calcium dans les neurones sont à la source des principaux phénomènes cellulaires qui modifient la conductivité des synapses et leur densité. Elles interviennent donc directement sur les mécanismes cellulaires qui permettent la circulation et le stockage de l'information dans les réseaux neuronaux. Chaque synapse est formée d'un bouton pré-synaptique (sur le neurone source), d'une fente synaptique (l'espace entre deux neurones) et d'un bouton post-synaptique (sur le neurone puits). Ce dernier possède des récepteurs sensibles à des neurotransmetteurs spécifiques. L'activation de ces récepteurs génère un faible courant électrique dans la dendrite (branche de l'arborisation qui assure le contact entre neurones) qui stimule ou inhibe le neurone cible selon son type. En effet, la membrane du bouton est formée d'une double couche de lipides d'une épaisseur de 3 à 4 nanomètres qui est pratiquement

imperméable aux molécules chargées et aux ions, et qui agit comme un condensateur. Mais elle contient aussi une grande variété de canaux ioniques qui peuvent abaisser sa résistance à l'écoulement d'ions entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. La capacité des canaux à laisser passer des ions à travers la membrane peut être modifiée par différents facteurs, comme le potentiel de membrane (canaux voltage-dépendants), la concentration intracellulaire de messagers (canaux calcium-dépendants) ou la concentration synaptique de neurotransmetteurs (canaux ligand-dépendants comme les récepteurs ionotropiques glutamatergiques). Quand un potentiel d'action atteint l'extrémité de l'axone, le signal électrique lance une cascade de réactions biochimiques menant à la libération de neurotransmetteurs (par exemple le glutamate) dans la fente synaptique. Les neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs placés sur le bouton post-synaptique, qui activent les canaux associés selon des diagrammes cinétiques complexes. Une fois activés, ces canaux s'ouvrent, ce qui provoque des effets à court et long terme. L'effet à court terme est une modification de l'équilibre ionique et donc l'apparition d'un micro-courant qui participe à la transmission de l'influx nerveux. L'effet à long terme est l'augmentation de la concentration en ions calcium  $\text{Ca}^{2+}$  dans les épines dendritiques. Ces changements de concentration entraînent une cascade de réactions biochimiques qui modifient la sensibilité de la synapse plus ou moins durablement (de la milliseconde à plusieurs heures) et sur une certaine distance (de l'épine dendritique au soma). L'apprentissage et la mémorisation résultent de ces mécanismes de base. La potentialisation à long terme ou LTP est le processus physiologique qui correspond à la loi d'apprentissage par renforcement de Hebb: si deux neurones connectés sont en activité quasi-simultanément, leurs synapses vont avoir une sensibilité accrue. La dépression à long terme (LTD) est l'inverse de la LTP, une réduction durable de la sensibilité synaptique. Il a été observé expérimentalement par Cormier, Greenwood, & Connor (2001) que la variation de  $\text{Ca}^{2+}$  post-synaptique déclenche la LTP ou la LTD, selon la forme de la courbe de concentration.

Les canaux ioniques, structures protéiniques complexes, sont présents dans toutes les régions du neurone mais en densités et combinaisons différentes. En ce qui concerne le mécanisme de l'activation, deux types de canaux perméables au  $\text{Ca}^{2+}$  peuvent être distingués :

(i) les canaux voltage-dépendants de type VDCC (*Voltage Dependent Calcium Channels*), qui ont une perméabilité sélective pour les ions  $\text{Ca}^{2+}$  ; il en existe différents types selon leurs caractéristiques cinétiques (types L, T, N, P, Q et R) ;

(ii) les canaux ligand-dépendants : ils sont activés par la fixation de molécules spécifiques (les ligands) à des emplacements spécifiques (les récepteurs). Ces canaux sont en général perméables à différents cations – chaque espèce ionique possédant alors une perméabilité spécifique. Les

canaux les mieux connus perméables au  $\text{Ca}^{2+}$  sont les récepteurs sensibles au glutamate – tels que les récepteurs NMDA et AMPA.

Notre objectif est de montrer, en proposant un modèle systémique de la synapse excitatrice, que la présence de différents types de récepteurs est importante pour assurer simultanément les deux principales fonctions que sont la conduction du signal nerveux et l'apprentissage qui découle de la plasticité synaptique. En particulier, il a été observé (Jahr & Stevens, 1990) que les récepteurs NMDA se comportent comme des détecteurs à coïncidence entre un signal post-synaptique (libération de glutamate) et un signal pré-synaptique (dépoliarisation de l'épine dendritique qui entraîne l'éjection du  $\text{Mg}^{2+}$  initialement bloqué dans le canal NMDA). Dans la section 2 nous construisons un modèle relativement général puis nous spécifions certains de ses éléments pour obtenir un modèle simplifié de la synapse glutamatergique. Dans la section 3 nous présentons les modèles locaux nécessaires à la description de la dynamique de la synapse (potentiel et concentration de calcium). Dans la section 4 nous explorons numériquement l'effet de la proportion de récepteurs AMPA/NMDA sur la concentration de calcium.

## 2. LE MODÈLE INTÉGRÉ DU BOUTON POST-SYNAPTIQUE

La manière dont nous modélisons la synapse est inspirée de la théorie de Chauvet (1996), et ce modèle spécifique est un sous modèle d'un modèle plus général de tissu nerveux (voir Chauvet & Chauvet, 2002). Selon G.A. Chauvet le système biologique peut être spécifiquement représenté en termes d'interactions fonctionnelles hiérarchiques, non symétriques et non locales. Le système biologique est décrit par deux systèmes distincts : le (O-FBS) qui représente l'organisation des interactions fonctionnelles et la topologie du système, et le (D-FBS) qui représente la dynamique de ces interactions. Selon cette organisation, à chaque fonction physiologique correspond une échelle de temps, et à chaque unité structurale correspond un niveau d'organisation hiérarchique. L'interaction fonctionnelle, représentée par une variable de champ dans un domaine continu, doit traverser les différents niveaux d'organisation (espace des neurones, espace des synapses...). Un formalisme spécifique, en termes d'opérateurs et d'équations du champ dans lesquelles agissent ces opérateurs a été développé. L'équation du champ neural et les opérateurs impliqués sont des systèmes dynamiques faiblement couplés d'un point de vue mathématique, et sont des processus pseudo-parallèles en interaction du point de vue informatique. Chaque processus évolue dans sa propre échelle de temps et est décrit par un modèle mathématique élémentaire dépendant du temps. En conséquence, le modèle intégré du tissu nerveux est complètement décrit par une collection de modèles élémentaires et leurs interactions. D'un point de vue calcul et programmation, une telle méthode permet une approche *Objet* : la structure du modèle intégré ne

dépend pas des détails des modèles locaux, l'ajout ou la modification de modèles locaux ne remet pas en cause le modèle intégré. Enfin chaque processus est autonome et simulé dans son échelle de temps, ce qui entraîne un gain considérable en temps de calcul. Dans cette section, nous présentons un modèle du bouton post-synaptique basé sur cette approche systémique.

La sous-structure fondamentale de notre modèle est le canal ionique. Chaque type de canal possède une perméabilité donnée pour chaque type d'ion. Cette perméabilité est décrite par le pourcentage d'ions d'un type donné sur l'ensemble des ions qui passent à travers la membrane via ce canal. Par exemple, la perméabilité des canaux VDCC au  $\text{Ca}^{2+}$  est de 100% tandis que la perméabilité des canaux NMDA est de l'ordre de 5% pour le  $\text{Ca}^{2+}$  et de 95% pour les ions sodium. Les canaux ne font que faciliter la diffusion des ions de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule ou vice-versa, selon la différence de potentiel électrochimique de l'ion considéré. Il existe, pour rétablir les concentrations de chaque espèce ionique de part et d'autre de la membrane, des pompes qui sont des mécanismes actifs et qui sont donc consommatrices d'énergie. Parmi les différents groupes de canaux ioniques classés selon le stimulus gouvernant leur ouverture, on trouve majoritairement dans le système nerveux central (SNC): (i) les canaux voltage-dépendants, dont l'ouverture dépend de la modification du potentiel de membrane ; (ii) les canaux ligand-dépendants, dont l'ouverture ne peut se faire qu'en présence d'un ou plusieurs ligands (les neurotransmetteurs). Ces derniers canaux sont fondamentaux pour le fonctionnement de la synapse chimique, puisqu'ils permettent la conversion d'un message pré-synaptique chimique en un message post-synaptique électrochimique. De plus en modifiant via un stimulus chimique le potentiel de membrane, ils permettent aux canaux voltage-dépendants de s'ouvrir et de renforcer la variation du potentiel de membrane via un nouvel afflux d'ions.

Notre modèle de bouton post-synaptique doit prendre en compte ces différents types de canaux, même ceux qui sont peu perméables au  $\text{Ca}^{2+}$ . En effet, un afflux important de  $\text{Ca}^{2+}$  peut être déclenché par une modification du potentiel de membrane provoquée originellement par l'ouverture de canaux peu perméables à cet ion. Ainsi le modèle intégré est constitué de 4 blocs en interactions à chaque instant : (i) le bloc des modèles relatifs aux canaux ligand-récepteurs, qui prennent pour entrées la concentration en neuromédiateurs et le potentiel de membrane ; (ii) le bloc des canaux voltage-dépendants qui prennent pour entrée le potentiel de membrane et la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$ ; ces blocs ont pour sorties les courants générés; (iii) le modèle de calcul du potentiel de membrane (différence de potentiel entre l'intérieur du bouton post-synaptique et le milieu extracellulaire), noté *SpinePotential*; (iv) le modèle de calcul de la concentration de calcium dans le bouton post-synaptique, noté *SpineCalcium*; ces deux derniers blocs prennent pour entrées les courants générés par les canaux.

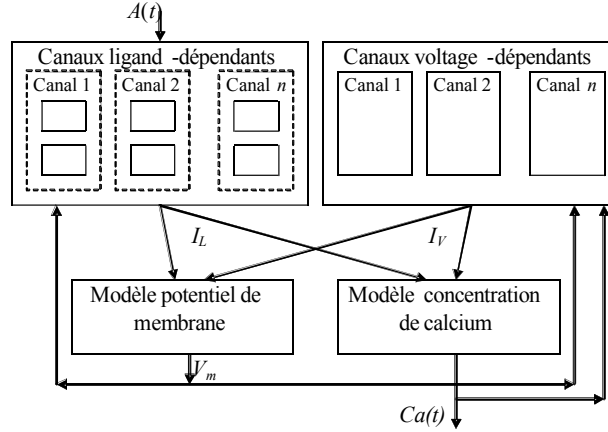


Figure 1. Schéma du modèle de bouton post-synaptique.  $A(t)$  est la concentration en neuromédiateurs sur la membrane post-synaptique,  $I_L$  et  $I_V$  sont les courants issus respectivement des canaux ligand-dépendants et des canaux voltage-dépendants,  $V_m$  est le potentiel de membrane,  $Ca(t)$  est la concentration intracellulaire de  $Ca^{2+}$ .

Chaque modèle relatif à un type de canal ligand-dépendant R peut être lui-même décomposé en deux sous-modèles : le modèle cinétique qui permet d'obtenir la proportion de canaux ouverts en fonction de la concentration des ligands (le récepteur), et le modèle permettant de calculer le courant généré. Le modèle cinétique s'écrit mathématiquement :

$$\frac{d\vec{S}}{dt}(t) = \mathbf{M}_R(t, A(t))\vec{S}(t) \quad (1)$$

où  $\vec{S}(t)$  est le vecteur des états de dimension  $n$ , la  $n^{\text{ième}}$  composante étant la proportion de canaux ouverts  $O_R(t)$ , et  $\mathbf{M}_R(t, A(t))$  est la matrice des coefficients cinétiques pondérés par les concentrations  $A(t)$  d'un ou plusieurs ligands. Le courant généré est donné par l'équation :

$$I_R(t) = n_R G_R(t)(V_m(t) - V_R) \quad (2)$$

où  $n_R$  est le nombre de canaux de type R dans la membrane du bouton post-synaptique,  $G_R(t)$  est la conductance,  $V_R$  le potentiel de repos et  $V_m(t)$  est le potentiel de membrane.

L'expression mathématique des courants issus de canaux voltage-dépendants est basée sur les travaux d'Hodgkin et Huxley. Le courant d'un canal R s'écrit :

$$I_R(t) = n_R G_R(t, V_m(t), Ca(t)) m_R^{n_1}(t) h_R^{n_2}(t) V_m(t) \quad (3)$$

où  $n_R$  est le nombre de canaux,  $G_R(t, V_m(t), Ca(t))$  est la conductance,  $m_R$  et  $h_R$  sont les traditionnelles variables d'activation et d'inactivation d'Hodgkin-Huxley, solutions des équations différentielles :

$$\frac{dm_R}{dt}(t) = \frac{m_\infty - m_R(t)}{\tau_m} \quad \text{et} \quad \frac{dh_R}{dt}(t) = \frac{h_\infty - h_R(t)}{\tau_h} \quad (4)$$

avec  $m_\infty$ ,  $\tau_m$ ,  $h_\infty$  et  $\tau_h$  fonctions du potentiel ajustées pour chaque type de canal.

A partir de ce modèle général il est nécessaire de spécifier les modèles locaux qui nous permettront d'étudier les effets de la synergie des récepteurs sur la concentration intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$ . Nous avons décidé de construire notre modèle intégré en choisissant les canaux AMPA, NMDA et VDCC : d'une part ils sont les principaux canaux impliqués dans l'afflux de calcium, les mieux étudiés et les plus largement répandus ; d'autre part de nombreuses observations ont été réalisées sur l'hippocampe à propos de notre problématique (Jaffe & Ross, 1994), qui rendent notre modèle plausible et validable. Ainsi, le bloc « canaux ligand-dépendants » est construit avec 4 modèles locaux :

- le modèle *AMPA6* : évaluation de la probabilité d'ouverture des récepteurs AMPA par un modèle cinétique à 6 états ;
- le modèle *NMDA11* : évaluation de la probabilité d'ouverture des récepteurs NMDA par un modèle cinétique à 11 états ;
- le modèle *AMPAcurrent* : évaluation des courants ioniques induits par les canaux AMPA ;
- le modèle *NMDAcurrent* : évaluation des courants ioniques induits par les canaux NMDA.

Le bloc « canaux voltage-dépendants » est construit avec un seul modèle local, noté *VDCCcurrent*, qui permet d'évaluer les courants induits par 3 types de canaux VDCC (type T, N et L) et renvoie leur somme.

### 3. LES MODÈLES LOCAUX

#### 3.1. Les récepteurs et courants AMPA

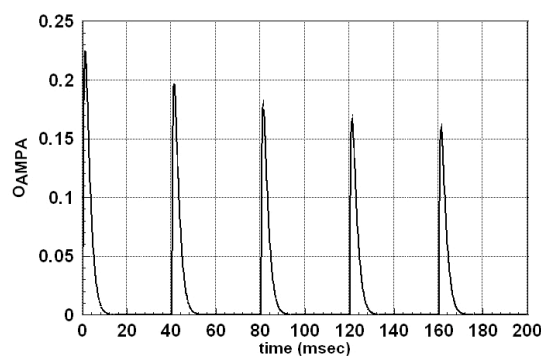


Figure 2. Simulation du modèle *AMPA6* pour des pulses de  $500 \mu\text{M}$  de glutamate toutes les  $40\text{ms}$ .

Le modèle *AMPA6* prend pour entrée la concentration de Glutamate  $Glu(t)$  et permet de calculer la proportion  $O_{AMPA}(t)$  de canaux AMPA ouverts; son

expression mathématique provient d'une version réduite à 6 états du modèle cinétique à 12 états de Partin, Fleck, & Mayer (1996). Le courant issu des canaux AMPA s'obtient selon la formule (2) en posant  $V_R = V_{AMPA} = -1\text{mV}$  et  $G_R(t) = g_{AMPA} = 0.5 \text{ nS}$ .

### 3.2. Les récepteurs et courants NMDA

*NMDA11* prend pour entrée  $Glu(t)$  et fournit en sortie la proportion  $O_{NMDA}(t)$  de canaux NMDA ouverts à l'instant  $t$ . Nous utilisons le modèle cinétique à 11 états de Lester, Tong, & Jahr (1993). *NMDACurrent* prend pour entrées  $O_{NMDA}(t)$  et le potentiel de membrane  $V_m(t)$ , et fournit en sortie le courant  $I_{NMDA}(t)$  à chaque instant. Les canaux associés aux récepteurs NMDA se distinguent des autres canaux synaptiques excitateurs par une cinétique extrêmement lente (de l'ordre de la centaine de millisecondes), et par leur sensibilité au potentiel de membrane en présence de magnésium: ils sont pratiquement bloqués par les ions magnésium pour des niveaux de potentiel inférieurs à un certain seuil (environ  $-30\text{mV}$ ), mais pas lorsque la membrane est davantage dépolarisée. Le modèle de Jahr & Stevens (1990) rend bien compte de ce phénomène en rendant la conductance dépendante du potentiel et de la concentration extracellulaire de magnésium:

$$G_R(t) = G_{NMDA}(t) = \frac{g(t)}{1 + \left( [Mg^{2+}] / K_0 \right) e^{-\frac{2\delta F}{RT} V_m(t)}} \quad \text{où} \quad g(t) = g_1 + \frac{g_2 - g_1}{1 + e^{\alpha V_m(t)}}$$

avec  $V_R = V_{NMDA} = -0.7\text{mV}$ ,  $[Mg^{2+}]$  est la concentration de magnésium extracellulaire (égale à  $1000 \mu\text{M}$ ),  $K_0 = 1000 \mu\text{M}$  est  $IC_{50}$  à  $0\text{mV}$ ,  $\delta = 0.8$  est la distance électrique entre le site magnésium et l'extérieur de la membrane,  $g_1 = 40\text{pS}$  est la conductance minimale,  $g_2 = 247\text{pS}$  est la conductance maximale et  $\alpha = 0.01$  est la vitesse de transition entre  $g_1$  et  $g_2$ .

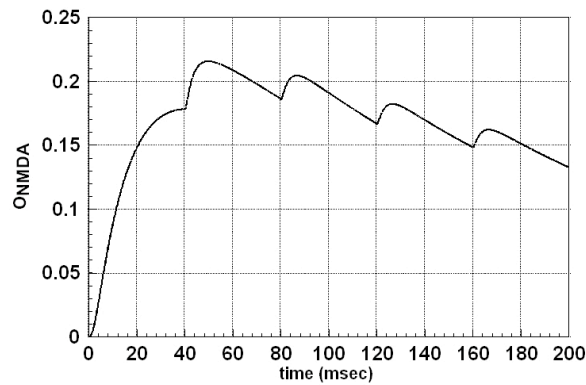


Figure 3. Simulation du modèle *NMDA11* pour des pulses de  $500 \mu\text{M}$  de glutamate toutes les  $40\text{ms}$ .



### 3.3. Les canaux voltage-dépendants au calcium

Nous utilisons pour *VDCCCurrent* le modèle de Jaffe & Ross (1994), qui permet d'évaluer la somme des courants VDCC de type T, N et L notée  $I_{VDCC}(t) = I_T(t) + I_N(t) + I_L(t)$  où les termes de l'équation (3) sont définis pour  $R=T$  par  $n_T=10$ ,  $G_T(t) = \bar{g}_T \sigma_m(t)$ ,  $n_1=2$ ,  $n_2=1$ , pour  $R=N$  par  $n_N=20$ ,  $G_N(t) = \bar{g}_N \sigma_m(t)$ ,  $n_1=2$ ,  $n_2=1$  et pour  $R=L$  par  $n_L=10$ ,  $G_L(t) = \bar{g}_L \sigma_m(t)$ ,  $n_1=2$ ,  $n_2=0$ , avec  $\sigma_m(t) = \frac{1 - (Ca(t)/[Ca]_e)^{\frac{2F}{RT}V_m(t)}}{1 - e^{\frac{2F}{RT}V_m(t)}}$  où  $[Ca]_e = 2000\mu\text{M}$  est la

concentration extracellulaire de calcium. Les fonctions du potentiel  $m_\infty$ ,  $\tau_m$ ,  $h_\infty$  et  $\tau_h$  sont d'expression assez complexe et peuvent être trouvés dans Chauvet, Dupont, & Chauvet (2006).

### 3.4. Le potentiel de membrane et la concentration de calcium

Les modèles *SpinePotential* et *SpineCalcium* prennent pour entrées les courants  $I_{AMPA}(t)$ ,  $I_{NMDA}(t)$  et  $I_{VDCC}(t)$ . *SpineCalcium* prend aussi pour entrée le potentiel de membrane  $V_m(t)$  calculé par *SpinePotential*. La sortie de *SpineCalcium* est  $Ca(t)$ , la concentration de calcium à chaque instant, principale variable d'observation.

Sans activité synaptique, le potentiel de membrane retourne et se maintient à environ -70mV. Les courants ioniques provenant des différents canaux provoquent une dépolarisation. Ainsi le potentiel de membrane est donné par l'équation :

$$R_m C_m \frac{dV_m}{dt}(t) = (V_{rest} - V(t)) - 10 R_m I_{spine}(t),$$

où  $V_{rest}$  est le potentiel de repos (égal à -70mV),  $I_{spine}$  est la somme des courants post-synaptiques (en mA),  $R_m = 1e8 \Omega \cdot \text{cm}^2$  et  $C_m = 50e-9 \text{ mF}/\text{cm}^2$  sont respectivement la résistivité membranaire spécifique et la capacitance.

L'équation de la concentration de calcium  $Ca(t)$  est construite sur le même principe : elle suppose qu'il existe une concentration de calcium intracellulaire de repos  $C_0$ . Dans ce modèle simplifié toute la complexité du bouton post-synaptique, c'est-à-dire les mécanismes de recapture et de diffusion, les tampons et les pompes, sont restitués par le terme de retour à cette concentration de repos. D'autre part la concentration de calcium augmente avec l'ouverture des canaux VDCC, AMPA et NMDA selon leurs perméabilités respectives aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  : cette perméabilité est de 100% avec les canaux VDCC. Ainsi la dynamique de  $Ca(t)$  (exprimée en  $\mu\text{M}$ ) est décrite par:

$$\frac{dCa}{dt}(t) = \frac{1}{\tau_C} (C_0 - Ca(t)) - r (I_{VDCC} + P_{fAMPA} I_{AMPA} + P_{fNMDA} I_{NMDA}),$$

où  $\tau_C = 80\text{ms}$  est le taux de retour à la concentration de repos  $C_0 = 0.1\ \mu\text{M}$ ,  $r=8.10^{10}$  est un paramètre de proportionnalité ajusté à partir d'observations,  $P_{f\text{AMPA}}$  et  $P_{f\text{NMDA}}$  sont les perméabilités au calcium des canaux AMPA et NMDA, qui sont d'environ 5%.

#### 4. SIMULATIONS NUMÉRIQUES

Chaque modèle local est résolu au sein du modèle intégré par sa propre méthode numérique (en général de type Runge-Kutta) et son propre pas de discrétisation en temps. L'ensemble de la simulation est déroulée dans le temps selon une logique événementielle. Ainsi notre approche est hybride, mélangeant simulation en temps continu et par événements. Toutes les expériences numériques ont été menées pour une concentration de glutamate extracellulaire  $Glu(t)$  variant dans le temps selon la formule  $Glu(t) = Glu_b + Glu_0 e^{-\tau_{Glu}(t-40\text{trunc}(t/40))}$  où  $Glu_b=1\ \mu\text{M}$  est la concentration au repos,  $Glu_0=500\ \mu\text{M}$  est la concentration maximale et  $\tau_{Glu}=0.5$  est le taux de retour à l'état de repos. Cette courbe simule l'émission de glutamate dans la fente synaptique sous l'effet d'une émission de potentiels d'action pré-synaptiques à 25Hz.

Pour étudier les effets de couplage entre récepteurs AMPA et récepteurs NMDA nous effectuons deux séries de simulations en faisant varier leurs nombres respectifs  $n_{\text{AMPA}}$  et  $n_{\text{NMDA}}$  tout en enregistrant l'évolution de la concentration de calcium intracellulaire sur 200ms.

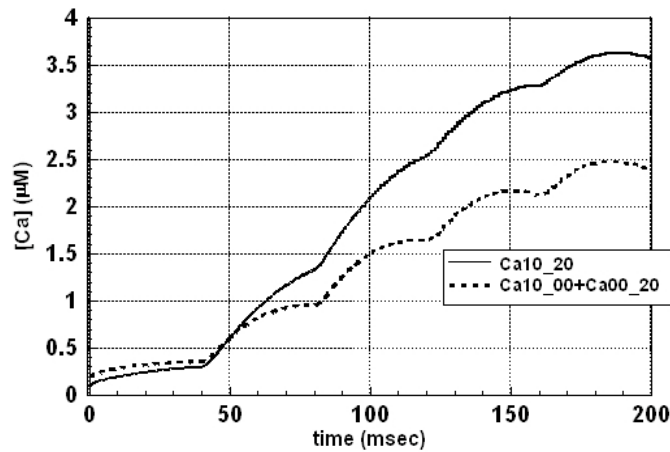


Figure 4: évolutions de la concentration de calcium  $Ca_{10/20}$  (ligne pleine) et de la somme des concentrations  $Ca_{10/0}$  et  $Ca_{0/20}$  (ligne pointillée).

Avec la première série nous évaluons la concentration de calcium dans trois cas : (i)  $n_{\text{AMPA}}=10$  et  $n_{\text{NMDA}}=0$ , (ii)  $n_{\text{AMPA}}=0$  et  $n_{\text{NMDA}}=20$ , (iii)  $n_{\text{AMPA}}=10$  et

$n_{\text{NMDA}}=20$ , ce qui nous donne trois courbes de la concentration notées respectivement  $Ca_{10/0}(t)$ ,  $Ca_{0/20}(t)$  et  $Ca_{10/20}(t)$ . Nous comparons alors  $Ca_{10/20}(t)$  avec la somme de  $Ca_{10/0}(t)$  et  $Ca_{0/20}(t)$ . Ce ratio de 2 récepteurs NMDA pour 1 récepteur AMPA est communément observé dans le SNC, et ces quantités dans l'hippocampe (voir Nimchinsky *et al.*, 2004). Le résultat est illustré par la figure 4 : l'afflux de calcium dans une synapse avec les deux types de récepteurs est très supérieur à la somme des afflux de deux synapses ayant chacune un seul type de récepteurs.

Tableau 1. Concentration maximale pour chaque combinaison.

| $n_{\text{AMPA}}$ | $n_{\text{NMDA}}$ | $[\text{Ca}]_{\text{max}} (\mu\text{M})$ |
|-------------------|-------------------|--|
| 0                 | 30                | 0.19                                     |
| 5                 | 25                | 2.81                                     |
| 10                | 20                | 3.62                                     |
| 15                | 15                | 3.46                                     |
| 20                | 10                | 3.34                                     |
| 25                | 5                 | 3.25                                     |
| 30                | 0                 | 3.16                                     |

Dans la seconde série d'expériences nous faisons varier  $n_{\text{AMPA}}$  et  $n_{\text{NMDA}}$  dans  $\{0, 5, 10, 15, 20, 25, 30\}$  sous la contrainte  $n_{\text{AMPA}}+n_{\text{NMDA}} = 30$ . Le tableau 1 donne le résultat de chaque combinaison sur le maximum de concentration atteint entre 0 et 200ms, et sur la figure 5 sont tracées les courbes des deux cas « extrêmes » (nombre nul de canaux d'un type et maximum de l'autre type) ainsi que la courbe pour la meilleure configuration.

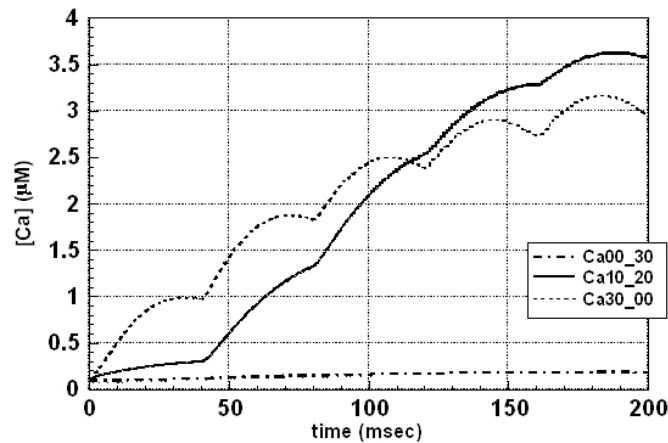


Figure 5. Évolutions de la concentration de calcium  $Ca_{10/20}$  (ligne pleine),  $Ca_{0/30}$  et  $Ca_{30/0}$  (lignes pointillées).

Il est particulièrement intéressant de constater que la « meilleure configuration » correspond à ce ratio de 2 récepteurs NMDA pour 1 récepteur

AMPA, et que la seule présence de récepteurs AMPA est moins favorable qu'un mélange de récepteurs AMPA et NMDA à nombre total de récepteurs équivalent. Nous observons donc bien une synergie entre récepteurs rapides et récepteurs lents.

## 5. CONCLUSION

Notre approche se compose de 3 étapes. La première étape consiste à définir un modèle général de la structure ou de la fonction que nous voulons étudier, en le construisant sous la forme de groupes de sous-structures et de mécanismes en interactions permanentes. Lors de la seconde étape les sous-structures ou mécanismes les plus représentatifs pour la problématique étudiée sont choisis, en tenant compte des connaissances courantes et de la faisabilité des simulations (temps de calcul raisonnables). Enfin la dernière étape doit permettre d'obtenir un modèle intégré mathématiquement formalisé. Pour ce faire il est nécessaire de choisir des modèles locaux rendant compte avec la précision voulue de la dynamique des sous-structures ou mécanismes choisis lors de la seconde étape. Cette approche systémique se retrouve d'ailleurs au niveau de notre moteur de simulation, chaque modèle local étant implémenté dans un agent, avec son propre pas de temps et sa propre méthode de résolution.

C'est avec cette démarche que nous avons réalisé ce modèle de la synapse glutamatergique. Bien que simplifié, il nous permet de bien rendre compte de la synergie des récepteurs AMPA et NMDA, et de manière plus générale de l'importance d'avoir des récepteurs rapides et lents pour assurer simultanément le transport de l'information et la mémorisation au niveau du tissu neuronal. Nos simulations montrent que le ratio de deux récepteurs NMDA pour un récepteur AMPA produit un flux de calcium optimal, ce qui participe à la validation de notre modèle puisque ce ratio est communément observé dans le SNC (Nimchinsky *et al.*, 2004). Ces travaux se poursuivent avec le développement par la même méthode d'un modèle couplant neurones, cellules gliales et capillaires pour mieux étudier la « vie » des ions calcium dans le tissu nerveux (Chauvet *et al.*, 2006).

## 6. RÉFÉRENCES

- Chauvet G.A. (1996). *Theoretical Systems in Biology: Hierarchical and Functional Integration. Volume III: Organisation and Regulation*. Oxford: Pergamon.
- Chauvet, P., & Chauvet, G.A. (2002). On the Mathematical Integration of the Nervous Tissue based on the S-Propagator Formalism: II Numerical Simulations for Molecular-Dependant Activity. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2, 157-194.
- Chauvet, P., Dupont, J.M., & Chauvet, G.A. (2006). On the Integration of Physiological Mechanisms in the Nervous Tissue using MTIP. Synaptic

- Plasticity depending on Neurons-Astrocytes-Capillaries Interactions. *Journal of Integrative Neuroscience*, 5, 1-40.
- Cormier, R.J., Greenwood, A.C., & Connor, J.A (2001). Bidirectional synaptic plasticity correlated with the magnitude of dendritic calcium transients above a threshold. *Journal of Neurophysiology*, 1, 399-406.
- Jaffe, D.B., & Ross., W.N. (1994). A model for dendritic Ca<sup>2+</sup> accumulation in hippocampal pyramidal neurons based on fluorescence imaging measurements. *Journal of Neurophysiology*, 71, 1065-1077.
- Jahr, C.E., & Stevens, C.F. (1990). A quantitative description of NMDA receptor-channel kinetic behaviour. *Journal of Neuroscience*, 10, 1830-1837.
- Lester, R.A.J., Tong, G., & Jahr, C.E. (1993). Interactions between the glycine and glutamate binding sites of NMDA receptor. *Journal of Neuroscience*, 13, 1088-1096.
- Nimchinsky, E.A., Yasuda, R., Oertner, T.G., & Svoboda, K. (2004). The Number of Glutamate Receptors Opened by Synaptic Stimulation in Single Hippocampal Spines. *Journal of Neuroscience*, 24, 2054-2064.
- Partin, M.K., Fleck, M.W., & Mayer, M.L. (1996). AMPA Receptor Flip/Flop Mutants Affecting Deactivation, Desensitization, and Modulation by Cyclothiazide, Aniracetam and Thiocyanate. *Journal of Neuroscience*, 16, 6634-6647.