

## Consignes

- Deadline : **Vendredi 4 Novembre 2022 à 23 :59.**
- Retard : retrait d'un point sur 20 par jour supplémentaire.
- Rapport : rédigé en français par groupe de 2 étudiant·es. Indiquez Nom, Prénom, matricule des deux membres. Le nombre de pages maximum par question doit être respecté.
- Soumission : via `ecampus>Devoirs>Devoir1` : Soumission. Le rapport est soumis par un·e des deux membres uniquement.
- Format : Le rapport peut être dactylographié ou un scan de votre copie papier en incluant les figures générées sur le logiciel de votre choix (Python, Matlab, C,...).
- Nombre de pages maximum : 7 pages (une page=1 recto, une feuille rédigée recto-verso = 2 pages). Retrait d'un point par page supplémentaire.
- Le soin et la lisibilité de votre rapport (contenu et figures) sont évalués (1/20). Portez une attention particulière à vos figures faites à la main ou sur le logiciel de votre choix ; les valeurs sur les axes doivent être *lisibles*, les labels des axes sont clairs avec les bonnes unités et un titre cohérent est associé pour chaque figure. Enregistrez vos figures en eps ou pdf (qualité vectorielle).

## Question 1

[max 4 pages]

Un neurone est une cellule excitable constituant l'unité fonctionnelle de notre système nerveux. Son rôle principal est de transmettre l'information à d'autres cellules par exemple d'autres cellules nerveuses ou cellules musculaires. L'activité du neurone est mesurée via une électrode qui fournit la tension membranaire  $V$ . La majorité des neurones au repos ont une tension aux alentours de -60mV. Lorsqu'ils reçoivent un message, ils génèrent des impulsions électriques que l'on appelle "potentiel d'action". Ce potentiel d'action correspond à un changement important et bref de la tension. Celle-ci passe de -60 à 40mV en un court instant. On parle également de spike.

On peut étudier ce système comme une boîte noire qui reçoit une entrée et produit un signal de sortie. Pour simplifier les détails biologiques, on considère que le neurone reçoit un courant  $I_{app}$  en entrée et la sortie est sa tension  $V$ .

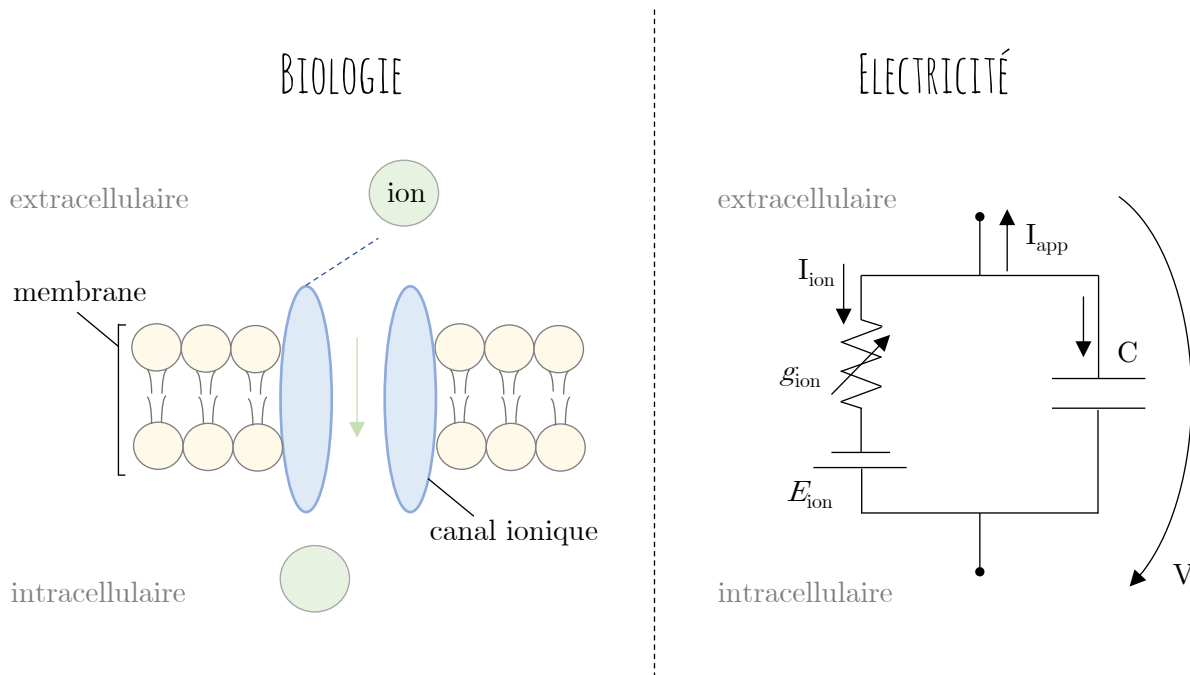
La tension membranaire résulte d'une balance d'ions de part et d'autre de la membrane. Elle peut varier car des protéines situées à la membrane (appelées canaux ioniques) laissent passer les ions. Le neurone peut être étudié comme un circuit électrique tel que la membrane est une capacité  $C$  qui ne laisse rien passer mais où les charges s'accumulent et les canaux ioniques sont des conductances  $g_{ion}$  (l'inverse d'une résistance) accompagnées d'une batterie  $E_{ion}$ . La Figure 1 illustre la comparaison entre un neurone étudié de manière biologique ou comme un circuit électrique. Pour plus de détails ou par curiosité, vous pouvez lire le document : <https://hdl.handle.net/2268/246896> (page 7 à 16) ou des vidéos Youtube, par exemple la chaîne "2-minute Neuroscience" : <https://youtu.be/tIzF2tWy6KI>.

On considère ainsi un modèle très simple d'un neurone dont l'évolution de la tension est donnée par ce système d'équations différentielles :

$$C\dot{V} = -g_L(V - E_L) - g_{Ca}M_\infty(V)(V - E_{Ca}) - g_KN(V)(V - E_K) + I_{app}$$

$$\tau_N(V)\dot{N} = N_\infty(V) - N$$

La variable  $N$  peut être considérée comme une variable d'adaptation. Les paramètres  $g_L$ ,  $g_K$  et  $g_{Ca}$  sont des conductances associées respectivement aux canaux ioniques Leak, Potassium et Calcium.



**Figure 1** – Un neurone est une cellule excitable qui possède une membrane imperméable aux ions et des protéines appelées canaux ioniques qui laissent passer les ions de part et d’autre. On peut mesurer la tension membranaire  $V$ . La membrane peut être vue comme une capacité  $C$  qui génère un courant  $C\dot{V}$ . Les canaux ioniques sont des conductances  $g_{\text{ion}}$  (inverse d’une résistance). On associe une batterie en fonction du type d’ions qui traversent la membrane  $E_{\text{ion}}$ . On obtient un courant ionique  $I_{\text{ion}}$ . La cellule peut également recevoir une entrée un courant appliqué  $I_{\text{app}}$ .

L’équation différentielle gouvernant la dynamique de  $N$  possède une constante de temps qui dépend de la tension  $\tau_N(V)$ . On dispose également des fonctions suivantes :

$$M_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh \left( \frac{V - V_1}{V_2} \right) \right)$$

$$N_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left( 1 + \tanh \left( \frac{V - V_3}{V_4} \right) \right)$$

$$\tau_N(V) = \frac{1}{\phi} \frac{1}{\cosh \left( \frac{V - V_3}{2V_4} \right)}$$

Les paramètres sont :  $C = 20[\mu F/cm^2]$ ,  $g_K = 8[mS/cm^2]$ ,  $g_L = 2[mS/cm^2]$ ,  $g_{Ca} = 4[mS/cm^2]$ ,  $E_{Ca} = 120[mV]$ ,  $E_K = -80[mV]$ ,  $E_L = -60[mV]$ ,  $V_1 = -1.2[mV]$ ,  $V_2 = 18[mV]$ ,  $V_3 = 2[mV]$ ,  $V_4 = 30[mV]$ ,  $\phi = 0.04[-]$ .

- 1- Est-ce que le système est linéaire ? Oui ou non, justifiez.
- 2- Via le logiciel de votre choix (Matlab, Python, C, ...), tracez l’évolution de  $V$  en fonction du temps durant une période de 500ms pour un courant  $I_{\text{app}} = 0[\mu A/cm^2]$  (situation 1) et  $I_{\text{app}} = 100[\mu A/cm^2]$  (situation 2). Les conditions initiales sont  $V(0) = -40[mV]$  et  $N(0) = 0.1[-]$ . L’axe des ordonnées est compris entre -65 et 40 mV. Les deux évolutions sont données sur deux graphiques séparés.  
Expliquez les deux résultats obtenus sur base de l’introduction.
- 3- Donnez l’expression algébrique des deux nullclines sous la forme :  $N = f(V, N)$
- 4- Tracez les plans de phase dans les deux situations mentionnées ci-dessus avec les deux valeurs de courant. Vous dessinerez les nullclines de manière distinctive. Ajoutez également la trajectoire sur le plan de phase associé. Tracez deux graphiques obtenus via le logiciel pour les deux situations du courant. Indiquez clairement votre légende. L’axe des abscisses est affiché entre -100 et 100 et l’axe des y entre 0 et 1. On ne demande pas spécialement le champ de vecteurs.
- 5- Calculez le(s) point(s) fixe(s) à l’aide du logiciel de votre choix dans les deux situations. Donnez les quelques lignes de codes qui vous ont permis d’obtenir la réponse. Vérifiez que les points fixes que vous venez de calculer sont cohérents avec vos plans de phase de la question précédente.

- 6- Déterminez la stabilité du (des) point(s) fixe(s) dans les deux situations à l'aide du logiciel de votre choix. Expliquez votre procédure en donnant des valeurs numériques qui ont guidé votre discussion de stabilité. Expliquez si le résultat est logique avec vos simulations.
- 7- Expliquez le rôle du courant dans le système et son effet sur les équations et sur le plan de phase.
- 8- Interprétez biologiquement le rôle du courant. N'hésitez pas à faire des recherches sur google pour mieux comprendre ce qu'il se passe dans le neurone (max 1/4 page).
- 9- BONUS : Que se passe-t'il lorsque le courant appliqué est égal à  $250[\mu A/cm^2]$  ? Expliquez à l'aide de vos simulations ou de résultats mathématique le phénomène. Ensuite trouvez le nom du phénomène biologique (à nouveau n'hésitez pas à regarder sur internet).

## Question 2

[max 3 pages]

On considère le système suivant :

$$\begin{aligned}\tau_V \dot{V} &= V^2 - N + I \\ \tau_N \dot{N} &= bV - N\end{aligned}$$

- 1- Calculez les points fixes algébriquement. Discutez si nécessaire différents cas en fonction des paramètres  $b$  et  $I$ .
- 2- Donnez l'expression des deux nullclines et expliquez leur expression.
- 3- Dessinez à la main les plans de phase dans les différentes situations, en indiquant clairement les nullclines et en dessinant le champs de vecteurs explicitement (ie. dessinez une flèche dans chaque zone délimitée par les nullclines). Faites le dessin à la main sans logiciel tout en restant précis et propre.
- 4- Déduisez la stabilité des points fixes. Il ne faut pas faire de calcul.
- 5- A l'aide du logiciel de votre choix, simulez le système pour  $I=-0.5$  et  $I=0.5$  durant 100 ms. Lorsque  $V > V_{th}$ ,  $V$  retourne à la valeur  $V_{reset}$ . On considère les paramètres suivants :  $\tau_V = 1$ ,  $\tau_N = 10$ ,  $b = 1.1$ ,  $V_{th} = 50$  et  $V_{reset} = -5$ . Les conditions initiales sont  $V(0) = 1$  et  $N(0) = 1$ . L'axe des abscisses est compris entre 0 et 100 et l'axe des ordonnées entre -10 et 55. On attend deux graphiques, un associé à chaque valeur de  $I$ .
- 6- Donnez les plans de phase pour les deux valeurs de  $I$ . Indiquez de manière distinctive les nullclines et la trajectoire. On ne demande pas de dessiner le champ de vecteurs. L'axe des abscisses est compris entre -5 et 5 et l'axe des ordonnées entre -1 et 5. Vérifiez que cela correspond bien aux résultats obtenus à la main à la question 2.3 (ie. la forme des nullclines et comment la trajectoire évolue par rapport au résultat analytique dessiné à la question 2.3).
- 7- La question 1 et la question 2 sont liées. En effet, en neuroscience computationnelle, il est intéressant d'avoir d'une part des modèles plus complexes qui décrivent les différents courants ioniques. Cependant, cela demande des équations plus compliquées. Dès lors, on peut réduire la complexité du modèle et utiliser des systèmes plus mathématiques et abstraits. Expliquez l'évolution du modèle de la question 1 en un modèle décrit à la question 2. Quelle était la logique derrière cette simplification ? Regardez les plans de phase, expliquez également le rôle du  $V_{reset}$  ou du threshold  $V_{th}$ , discutez le paramètre  $I$  et  $I_{app}$ , regardez les unités et les ordres de grandeurs des variables, etc ... On se rend compte que l'étude de système non-linéaire à l'aide des outils vus au cours est très puissante. Cela permet de jouer avec différents niveaux de complexité sans devoir simuler le système pour toutes les valeurs des paramètres. [max 1/2 page]
- 8- On simplifie encore les équations précédentes et on considère que le neurone est décrit avec le système suivant :

$$\begin{aligned}\tau_V \dot{V} &= V - N + I \\ \tau_N \dot{N} &= bV - N\end{aligned}$$

- 9- Donnez les matrices ABCD associées au système de la question 2.8.