

# Modèle mathématique de simulation de neurone

David Vincent

21 août 2024

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Class "Neuron"</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Ions diffus (<i>iondif.mod</i>)</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Pompe Na-K (<i>nakpump.mod</i>)</b>	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>Leak (<i>leak.mod</i>)</b>	<b>4</b>
<b>6</b>	<b>Canaux Hodgkin-Huxley pour le sodium et le potassium (<i>hh_rat.mod</i>)</b>	<b>5</b>
<b>7</b>	<b>Cotransporteur KCC2 (<i>kcc2.mod</i>)</b>	<b>6</b>
<b>8</b>	<b>Cotransporteur nKCC1 (<i>nkcc1.mod</i>)</b>	<b>6</b>
<b>9</b>	<b>Dynamique finale</b>	<b>6</b>

## 1 Introduction

Ce document a pour but d'expliquer le côté mathématique du modèle. les équations sont explicitées et expliquées ici.

## 2 Class "Neuron"

En créant un objet de cette classe, un neurone est créé dans l'environnement NEURON. La géométrie du neurone est créée ainsi que sa physiologie de base. Toutes les cellules sont composées d'un soma connecté à une dendrite qui est séparé en deux parties (une reliée au soma et une autre reliée à la première partie du dendrite). Chaque partie mentionnée précédemment est une "Section" cylindrique dans laquelle il est possible de décider un nombre de compartiments pour la simulation. Plus le nombre de compartiments est élevé, plus l'erreur numérique de la simulation est réduite, mais plus la simulation est longue à compiler. Le tableau 1 montre les paramètres géométriques d'un neurone de la classe ainsi que les valeurs habituels de ceux-ci.

La séparation du dendrite en deux parties sert à la diffusion. Effectivement, lorsqu'il y a un grand changement de concentration dans la première partie du dendrite, l'ion en question diffuse le long du dendrite. Pour qu'un effet de bord au bout du dendrite n'affecte pas les résultats, le dendrite doit être suffisamment long. La deuxième partie du dendrite permet de s'occuper de la diffusion loin du soma tout en réduisant le nombre de compartiments dans cette région qui est de moindre intérêt.

TABLEAU 1 – Géométrie cylindrique du neurone.

Paramètre	Description	Valeur habituelle
Longueur soma (cell.soma.L)	longueur du soma	10 $\mu\text{m}$ 1 compartiment
Diamètre soma (cell.soma.d)	diamètre du soma	10 $\mu\text{m}$
Longueur dendrite (partie 1) (cell.dend.L)	longueur de la première partie du dendrite	150 $\mu\text{m}$ 251 compartiments
Diamètre dendrite (partie 1) (cell.dend.d)	diamètre de la première partie du dendrite	1 $\mu\text{m}$
Longueur dendrite (partie 2) (cell.dend2.L)	longueur de la deuxième partie du dendrite	330 $\mu\text{m}$ 21 compartiments
Diamètre dendrite (partie 2) (cell.dend2.d)	diamètre de la deuxième partie du dendrite	1 $\mu\text{m}$

Plusieurs paramètres et mécanismes affectent la physiologie du neurone et la dynamique des concentrations des divers ions. Parmi les paramètres qui ne dépendent pas d'un mécanisme se trouvent la résistance axiale et la capacitance de la membrane. Tous les paramètres sont explicités dans le tableau 2. Les paramètres associés à un mécanisme en particulier seront décrits plus en détail dans la section associé au mécanisme en question.

TABLEAU 2 – Paramètres physiologiques du neurone.

Paramètre	Description	Valeur habituelle
Résistance axiale (cell.Section.seg.Ra)	résistance axiale du neurone	100 $\Omega \cdot \text{cm}$
cli_0 et clo_0	Concentration initiale intracellulaire/extracellulaire de chlore	variable et 130.5 mM
ki_0 et ko_0	Concentration initiale intracellulaire/extracellulaire de potassium	variable et 3.5 mM
nai_0 et nao_0	Concentration initiale intracellulaire/extracellulaire de sodium	variable et 147.25 mM
hc03i_0 et hco3o_0 (Ions diffus)	Concentration initiale intracellulaire/extracellulaire de $\text{HCO}_3^-$	15 mM et 26 mM
imax (Pompe Na-K)	Densité de courant maximale causée par la pompe Na-K	0.005 à 0.02 $\text{mA}/\text{cm}^2$
km_k (Pompe Na-K)	Nécessaire dans le calcul du courant causé par la pompe Na-K	2 mM
km_na (Pompe Na-K)	Nécessaire dans le calcul du courant causé par la pompe Na-K	10 mM
gk (Leak)	Conductance causant le courant de fuite du potassium	$(5e - 5) \text{ S}/\text{cm}^2$
gna (Leak)	Conductance causant le courant de fuite du sodium	$(1e - 5) \text{ S}/\text{cm}^2$
gnaother (Leak)	Conductance causant d'autre courant de sodium de cause non spécifiée	0 à $(1e - 5) \text{ S}/\text{cm}^2$
gcl (Leak)	Conductance causant le courant de fuite du chlore	0 à $(1e - 5) \text{ S}/\text{cm}^2$
gfix (Leak)	Conductance causant un courant de fuite sans ion spécifié	0 $\text{S}/\text{cm}^2$
gl (HH)	Conductance causant un courant de fuite sans ion spécifié	0 $\text{S}/\text{cm}^2$
gnabar (HH)	Conductance maximale des canaux Hogkin-Huxley de sodium	0.12 $\text{S}/\text{cm}^2$
gkbar (HH)	Conductance maximale des canaux Hogkin-Huxley de potassium	0.036 $\text{S}/\text{cm}^2$
U_kcc2 (KCC2)	Coefficient de proportionnalité pour le courant causé par le cotransporteur KCC2	variable
U_nkcc1 (NKCC1)	Coefficient de proportionnalité pour le courant causé par le cotransporteur NKCC1	variable

### 3 Ions diffus (*iondif.mod*)

Ce mécanisme s'occupe de mettre à jour la concentration intracellulaires et extracellulaires des ions ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^+$ ) et la concentration extracellulaire des neurotransmetteurs GABA s'il y a lieu. Il permet également de simuler de la diffusion entre les ions dans le soma et ceux dans une pipette (concentration fixe) afin de simuler une *patch clamp*. Le fichier *.mod* de base semble provenir de [1] (exemple 8).

Pour les ions, ce mécanisme prend en considération de la diffusion radiale et longitudinale. Si la cellule est clampée, des équations simples sont ajoutées pour l'échange avec la pipette :

$$\sim cl[0] \leftrightarrow clipip (1/\tau, 1/\tau) \quad (3.1)$$

$$\sim na[0] \leftrightarrow naipip (1/\tau, 1/\tau) \quad (3.2)$$

$$\sim k[0] \leftrightarrow kipip (1/\tau, 1/\tau) \quad (3.3)$$

La concentration extracellulaire de neurotransmetteurs GABA ne prend en considération que de la diffusion longitudinale ainsi qu'un "échange avec le bain". Cela signifie qu'avec le temps, la concentration du GABA tend vers celle du bain qui est de 0 mM. Une même équation que pour l'échange avec la pipette est utilisée :

$$\sim gabo \leftrightarrow bath (1/\tau_{gaba}, 1/\tau_{gaba}) \quad (3.4)$$

### 4 Pompe Na-K (*nakpump.mod*)

La pompe sodium potassium transporte 3 sodium à l'extérieur de la cellule et 2 potassium à l'intérieur de la cellule. Dans le modèle de pompe utilisé [2], la force de la pompe dépend de la concentration intracellulaire de sodium ( $[Na^+]_i$ ), de la concentration extracellulaire de potassium ( $[K^+]_o$ ), du paramètre  $K_{m,k}$  et du paramètre  $K_{m,na}$  :

$$J_{pump} = \frac{1}{(1 + K_{m,k}/[K^+]_o)^2 (1 + K_{m,na}/[Na^+]_i)^3} \quad (4.1)$$

$$I_{K,pump} = -2J_{pump} \quad (4.2)$$

$$I_{Na,pump} = 3J_{pump} \quad (4.3)$$

### 5 Leak (*leak.mod*)

C'est le mécanisme responsable des courants de fuite [3]. Chaque ion est affecté par son propre courant de fuite selon les équations suivantes :

$$I_{K,leak} = g_K(V - E_K) \quad (5.1)$$

$$I_{Na,leak} = g_{Na}(V - E_{Na}) + g_{Na,other}(V - E_{Na}) \quad (5.2)$$

$$I_{Cl,leak} = g_{Cl}(V - E_{Cl}) \quad (5.3)$$

Les  $g_x$  et  $E_x$  correspondent aux conductances associés aux fuite et aux *reversal potential* de chaque ion.

## 6 Canaux Hodgkin-Huxley pour le sodium et le potassium (*hh\_rat.mod*)

L'information fournie dans cette section provient de [3]. Le fichier *.mod* de base semble provenir du modèle *Action potential-evoked Na+ influx are similar in axon and soma* [4] disponible sur ModelDB [5]. Il s'agit de canaux transportant seulement du sodium ou du potassium. Le formalisme associé à ces canaux est très connu. Les courants causés par ce mécanisme sont :

$$I_{K,hh} = g_{kbar} n^4 (V - E_K)$$

$$I_{Na,hh} = g_{nabar} m^3 h (V - E_{Na})$$

où  $g_{kbar}$  et  $g_{nabar}$  correspondent aux conductances maximales des canaux de potassium et de sodium.  $n$  correspond au système d'activation des canaux de potassium.  $m$  et  $h$  correspondent respectivement aux système d'activation et d'inactivation des canaux de sodium. Les trois dernières variables mentionnées obéissent aux équations différentielles suivantes :

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)} \quad (6.1)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty}(V) - m}{\tau_m(V)} \quad (6.2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty}(V) - h}{\tau_h(V)} \quad (6.3)$$

où :

$$x_{\infty} = \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)}, \quad \tau_x = \frac{1}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} \quad (6.4)$$

Les expressions de  $\alpha_x$  et  $\beta_x$  varient dans la littérature. Celles utilisées dans ce modèle sont les suivantes :

$$\alpha_n = 0.02 \frac{V - 25}{1 - \exp\left\{\frac{-(V-25)}{9}\right\}} \quad \beta_n = -0.002 \frac{V - 25}{1 - \exp\left\{\frac{V-25}{9}\right\}} \quad (6.5)$$

$$\alpha_m = 0.182 \frac{V + 35}{1 - \exp\left\{\frac{-(V+35)}{9}\right\}} \quad \beta_m = -0.124 \frac{V + 35}{1 - \exp\left\{\frac{V+35}{9}\right\}} \quad (6.6)$$

$$\alpha_h = 0.25 \exp\left\{\frac{-(V + 90)}{12}\right\} \quad \beta_h = 0.25 \exp\left\{\frac{V + 62}{6} - \frac{V + 90}{12}\right\} \quad (6.7)$$

Cela donne un comportement attendu pour les courbes des  $x_{\infty}$  et des  $\tau_x$  (voir la figure 1).

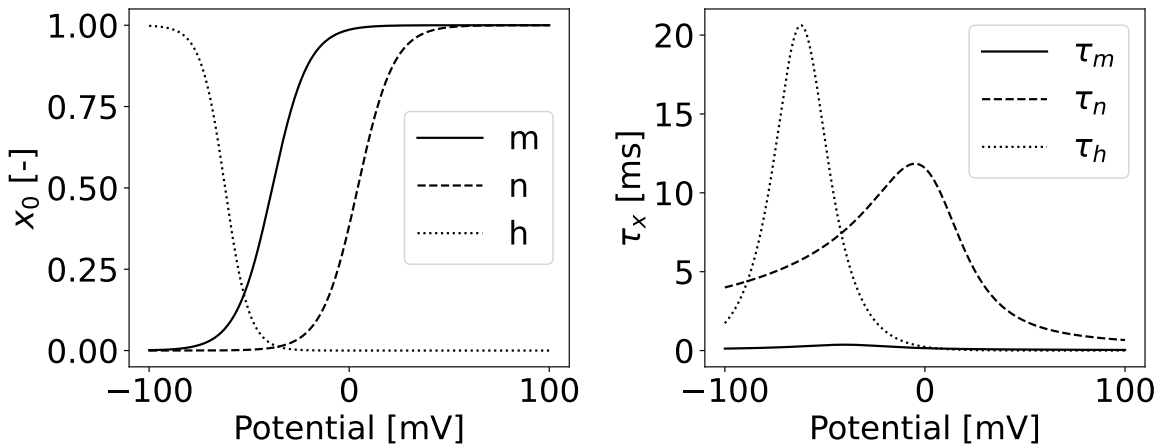


FIGURE 1 – Paramètres des équations Hodgkin-Huxley.

## 7 Cotransporteur KCC2 (*kcc2.mod*)

Le KCC2 transporte, dans des conditions normales, un potassium et un chlore à l'extérieur de la cellule. La force du KCC2 est modélisée dans le modèle par les équations suivantes [6] :

$$J_{kcc2} = \frac{U_{kcc2} FV}{S} \ln \left( \frac{[K^+]_i [Cl^-]_i}{[K^+]_o [Cl^-]_o} \right) \quad (7.1)$$

$$I_{K,kcc2} = J_{kcc2} \quad (7.2)$$

$$I_{Cl,kcc2} = -J_{kcc2} \quad (7.3)$$

Le mécanisme dépend du volume et de la surface de la section dans laquelle il se trouve. Pour que la densité de courant soit la même partout, les calculs suivants sont effectués pour obtenir les valeurs de  $U_{kcc2}$  dans chaque section :

$$U_{kcc2,soma} = U_{kcc2} \quad (7.4)$$

$$U_{kcc2,dend} = U_{kcc2,soma} \frac{V_{soma} A_{dend}}{V_{dend} A_{soma}} \quad (7.5)$$

$$U_{kcc2,dend2} = U_{kcc2,soma} \frac{V_{soma} A_{dend2}}{V_{dend2} A_{soma}} \quad (7.6)$$

## 8 Cotransporteur nKCC1 (*nkcc1.mod*)

Le cotransporteur nKCC1 transporte, dans des conditions normales, un potassium, un sodium et deux chlores dans la cellule. Les densités de courant causé par le nKCC1 est donnée par [6] :

$$J_{nkcc1} = \frac{U_{nkcc1} FV}{S} \ln \left( \frac{[Na^+]_i [K^+]_i [Cl^-]_i}{[Na^+]_o [K^+]_o [Cl^-]_o} \right) \quad (8.1)$$

$$I_{K,nkcc1} = J_{nkcc1} \quad (8.2)$$

$$I_{Na,nkcc1} = J_{nkcc1} \quad (8.3)$$

$$I_{Cl,nkcc1} = -2J_{nkcc1} \quad (8.4)$$

Le même calcul que pour le KCC2 est effectué pour assurer une densité de nKCC1 uniforme :

$$U_{nkcc1,soma} = U_{nkcc1} \quad (8.5)$$

$$U_{nkcc1,dend} = U_{nkcc1,soma} \frac{V_{soma} A_{dend}}{V_{dend} A_{soma}} \quad (8.6)$$

$$U_{nkcc1,dend2} = U_{nkcc1,soma} \frac{V_{soma} A_{dend2}}{V_{dend2} A_{soma}} \quad (8.7)$$

## 9 Dynamique finale

La dynamique du neurone est régit par :

$$C \frac{dV}{dt} = I_{Cl} + I_K + I_{Na} \quad (9.1)$$

$$I_{Cl} = I_{Cl,leak} + I_{Cl,kcc2} + I_{Cl,nkcc1} \quad (9.2)$$

$$I_K = I_{K,pump} + I_{K,leak} + I_{K,hh} + I_{K,kcc2} + I_{K,nkcc1} \quad (9.3)$$

$$I_{Na} = I_{Na,pump} + I_{Na,leak} + I_{Na,hh} + I_{Na,nkcc1} \quad (9.4)$$

Si on met tout sous une seule équation, on obtient :

$$C \frac{dV}{dt} = g_{Cl}(V - E_{Cl}) - \frac{U_{kcc2}FV}{S} \ln\left(\frac{[K^+]_i[Cl^-]_i}{[K^+]_o[Cl^-]_o}\right) - 2\frac{U_{nkcc1}FV}{S} \ln\left(\frac{[Na^+]_i[K^+]_i[Cl^-]_i}{[Na^+]_o[K^+]_o[Cl^-]_o}\right) -$$

$$\frac{2}{(1 + K_{m,k}/[K^+]_o)^2(1 + K_{m,na}/[Na^+]_i)^3} + g_K(V - E_K) + g_{kbar}n^4(V - E_K) +$$

$$\frac{U_{kcc2}FV}{S} \ln\left(\frac{[K^+]_i[Cl^-]_i}{[K^+]_o[Cl^-]_o}\right) + \frac{U_{nkcc1}FV}{S} \ln\left(\frac{[Na^+]_i[K^+]_i[Cl^-]_i}{[Na^+]_o[K^+]_o[Cl^-]_o}\right) + \frac{3}{(1 + K_{m,k}/[K^+]_o)^2(1 + K_{m,na}/[Na^+]_i)^3} +$$

$$g_{Na}(V - E_{Na}) + g_{Na,other}(V - E_{Na}) + g_{nabar}m^3h(V - E_{Na}) + \frac{U_{nkcc1}FV}{S} \ln\left(\frac{[Na^+]_i[K^+]_i[Cl^-]_i}{[Na^+]_o[K^+]_o[Cl^-]_o}\right)$$

## Références

- [1] M L HINES et N T CARNEVALES. « Expanding NEURON's Repertoire of Mechanisms with NMODL ». In : *Neural Computation* (1999).
- [2] Vadym Gnatkovsky DAMIANO GENTILETTI Marco de Curtis et Piotr Suffczynski. « Focal seizures are organized by feedback between neural activity and ion concentration changes ». In : *elife* (2022). DOI : <https://doi.org/10.7554/eLife.68541>.
- [3] Richard Naud WULFRAM GERSTNER Werner M. Kistler et Liam PANINSKI. *Neuronal Dynamics*. Cambridge University Press, 2014. URL : <https://neuronal-dynamics.epfl.ch/online/index.html> (visité le 07/08/2024).
- [4] Michael J Gutnick ILYA A FLEIDERVISH Nechama Lasser-Ross et William N Ross. « Na<sup>+</sup> imaging reveals little difference in action potential-evoked Na<sup>+</sup> influx between axon and soma ». In : *Nature Neuroscience* 13 (2010). DOI : <https://doi.org/10.1038/nn.2574>.
- [5] Michael J Gutnick ILYA A FLEIDERVISH Nechama Lasser-Ross et William N Ross. « Action potential-evoked Na<sup>+</sup> influx are similar in axon and soma ». In : *ModelDB* (2010).
- [6] Vadym Gnatkovsky DAMIANO GENTILETTI Piotr Suffczynski et Marco de CURTIS. « Changes of Ionic Concentrations During Seizure Transitions - A Modeling Study ». In : *international Journal of Neural Systems* 27.4 (2017). DOI : [10.1142/S0129065717500046](https://doi.org/10.1142/S0129065717500046).