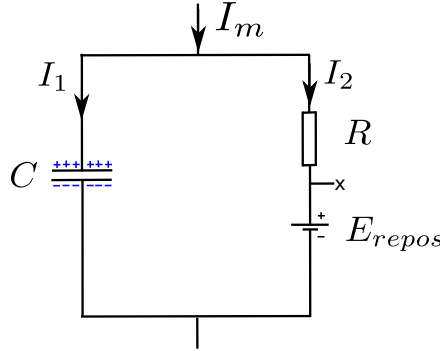


1 Modèle de la dynamique du potentiel de membrane autour du potentiel de repos, Bernstein (1912)

Supposons que l'on vienne perturber le potentiel de membrane en injectant un courant I_m à travers la membrane. Nous cherchons à connaître quelle va être la dynamique du potentiel de membrane U suite à cette perturbation.



D'après la loi de conservation des courants:

$$I_m = I_1 + I_2 \quad (1)$$

Comme le circuit comporte deux branches parallèles, les tensions mesurées dans les deux branches seront identiques. Sur la branche de droite on appelle x le point entre la résistance et la source de tension.

$$U = V_{int} - V_{ext} = (V_{int} - V_x) - (V_{ext} - V_x) \quad (2)$$

En développant chaque terme de la deuxième égalité:

$$V_{int} - V_x = E_{repos} \quad (3) \quad (E_{repos} \approx -70mV)$$

$$V_{ext} - V_x = RI_2 \quad (4), \text{ loi d'Ohm}$$

Aussi, aux bornes du condensateur la charge s'accumule selon la loi: $Q = C.(V_{ext} - V_{int}) = -C.U$. Le signe négatif s'explique par le fait que par l'on tient compte de la nature des charges qui s'accumulent aux bornes du condensateur, et donc on écrit la relation originale en considérant la différence de potentiel entre l'armature du condensateur qui accumule des charges positives et celle qui accumule des charges négatives. En dérivant la relation précédente:

$$I_1 = -C \frac{dU}{dt} \quad (5)$$

En combinant les équations (5) et (1):

$$I_2 = I_m - I_1 = I_m + C \frac{dU}{dt} \quad (6)$$

En combinant (6) et (4):

$$(I_m + C \frac{dU}{dt})R = V_{ext} - V_x \quad (7)$$

Finalement, en combinant (7), (2) et (3):

$$U = E_{repos} - RI_m - RC \frac{dU}{dt} \quad (8)$$

Solution analytique:

$$U(t) = RI_m e^{\frac{-t}{RC}} + E_{repos} - R.I_m \quad (9)$$

Remarque 1:

En régime permanent $\frac{dU}{dt} = 0$, et donc d'après (5) le courants capacitifs I_1 sont nuls. On peut vérifier à partir de (8) que $U = E_{repos} - RI_m$. Ceci est aussi cohérent avec (9) en faisant tendre $t \rightarrow +\infty$. L'équation (9) nous dit que la condition initiale avant perturbation (à $t = 0$) est $U = E_{repos}$.

Remarque 2:

$$U = E_{repos} - RI_m - RC \frac{dU}{dt} \iff C \frac{dU}{dt} = -g(U - E_{repos}) - I_m \quad g = \frac{1}{R}$$

On peut écrire la dérivée du potentiel de membrane -qui quantifie si le potentiel grandit ou diminue- comme une somme de courants : un courant externe injecté (I_m) et un courant interne proportionnel à la différence entre la tension et le potentiel de repos.

2 Modèle de Hodgkin-Huxley (1952)

En utilisant la technique du voltage clamp développée par Cole et Marmont en 1947, Hodgkin et Huxley ont réalisé des expériences qui ont permis de comprendre comment les courants ioniques donnent lieu aux potentiels d'action. Le dernier de leurs cinq articles synthétise leurs expériences en proposant un modèle mathématique qui décrit la dynamique des canaux ioniques.

$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{K^+} . n^4 . (V - E_{K^+}) - \bar{g}_{Na^+} . m^3 . (V - E_{Na^+}) - \bar{g}_{repos} (V - E_{repos}) + I_m \\ \frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V).n \\ \frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V).m \\ \frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V).h. \end{cases}$$

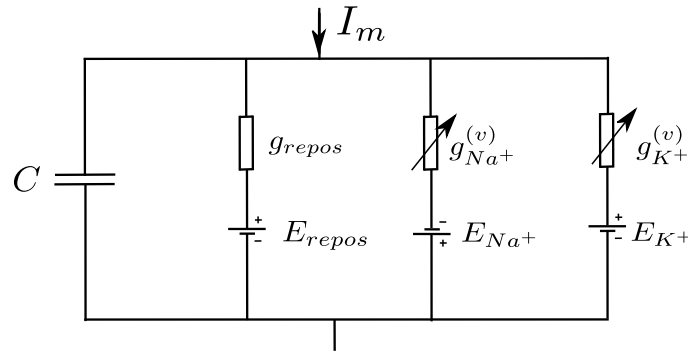
Les fonctions $\alpha_{n,m,h}$ et $\beta_{n,m,h}$ sont les suivantes:

$$\begin{cases} \alpha_n(V) = 0.01 \frac{e^{\frac{-V-55}{10}} - 1}{e^{\frac{-V-55}{10}} - 1} \\ \alpha_m(V) = 0.1 \frac{e^{\frac{-V-40}{10}} - 1}{e^{\frac{-V-40}{10}} - 1} \\ \alpha_h(V) = 0.07 e^{\frac{-V-65}{20}} \\ \beta_n(V) = 0.125 . e^{\frac{-V-65}{80}} \\ \beta_m(V) = 4 . e^{\frac{-V-65}{18}} \\ \beta_h(V) = \frac{1}{1 + e^{\frac{-V-35}{10}}} \end{cases}$$

Un jeu de paramètres usuel est:

$$C = 1, \bar{g}_{K^+} = 36, \bar{g}_{Na^+} = 120, \bar{g}_{repos} = 0.3, E_{K^+} = -77, E_{Na^+} = -77, E_{Na^+} = 50, E_{repos} = -54.4$$

\bar{g} désigne la valeur maximale de la conductance. Les variables n , m , et h sont des quantités sans dimension qui sont associées avec l'activation des canaux potassium, l'activation des canaux sodium et l'inactivation des canaux sodium.



3 Modèle intègre et tire, Lapicque (1907)

Si l'on ne considère que les courants qui arrivent au cône d'émergence (au début de l'axone), et nous considérons que la membrane est au potentiel de repos, pour de faibles perturbations (injections de courant), le potentiel de membrane obéit l'équation (8) de la section 1. Un neurone sera dépolarisé depuis son potentiel de repos, émettra un potentiel d'action puis aura une phase de posthyperpolarisation pendant lequel il ne pourra être dépolarisé.

Le modèle intègre et tire propose une bonne approximation qui permet de calculer rapidement le potentiel du neurone sans rentrer dans les détails de la dynamique des canaux ioniques, et donc de simuler des grans réseaux de neurones. Dans sa version la plus simple, sans potentiel d'hyperpolarisation ni de période réfractaire:

$$\begin{cases} \text{Si } V < \theta & \tau \cdot \frac{dU}{dt} = -(U - E_{repos}) - R \cdot I_m, \quad \tau = RC \quad (\text{integration passive}) \\ \text{Si } V > \theta : & \text{Potentiel d' action, } V \rightarrow E_{repos} \end{cases} \quad (1)$$

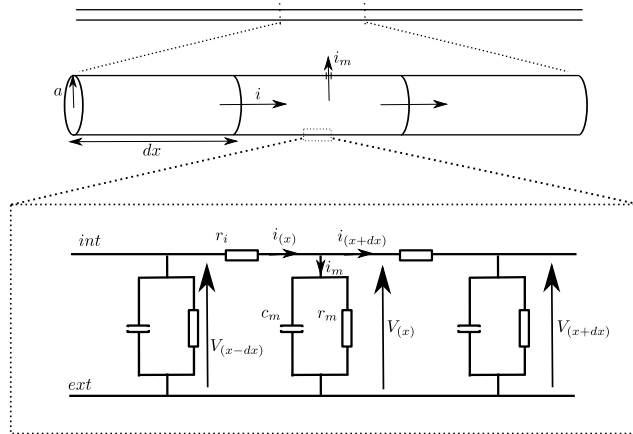
4 Modèle du taux de décharge

Le modèle du taux de décharge donne le taux moyen de potentiels d'action r émis par un neurone de type "intègre et tire", lorsque l'on injecte un courant constant $I_m(t) = I_m$, qui dépolarise le neurone au delà du seuil. A partir de l'équation (9), on cherche à connaître le temps T entre deux potentiels d'action. Dans le cas le plus simple du modèle intègre et tire, suite à l'émission d'un potentiel d'action, le potentiel de membrane est égal au potentiel de repos. L'équation (9) de la section 1 est bien adaptée à ce cas.

$$U(T) = \theta \iff RI_m e^{\frac{-T}{RC}} + E_{repos} - R \cdot I_m = \theta \iff r = \frac{1}{T} = \frac{1}{RC \cdot \ln(\frac{RI_m}{\theta - E_{repos} + RI_m})}$$

5 L' équation des câbles

Dès 1850, William Thomson (Lord Kelvin) a proposé un modèle mathématique de la décroissance du signal dans des câbles télégraphiques sous-marins. Vers la fin du 19ème siècle, les neurophysiologistes ont compris que cette théorie mathématique pouvait servir à décrire la propagation des potentiels de membrane, dans des membranes dites passives, c'est à dire dépourvues de canaux ioniques dépendants du voltage.



Le potentiel de membrane V est défini comme la différence de potentiel de l'intérieur et de l'extérieur de la membrane $V = V_{int} - V_{ext}$. Il est négatif au repos.

Le milieu intracellulaire a une résistance longitudinale r_i (en Ω/m^2), une résistance de membrane r_m (en Ω/m) et une capacitance de membrane c_m (en $F \cdot m$). La résistance et la capacitance d'un tronçon de membrane de rayon a et de longueur dx dépendent de son aire $2\pi \cdot a \cdot dx$, alors que la résistance dans le sens longitudinal dépend de son volume $\pi \cdot a^2 \cdot dx$. Par convention on définit le courant de membrane i_m en A/m .

D'après la loi de conservation du courant: $i(x) = i(x+dx) + i_m \cdot dx$, ainsi: $i_m \cdot dx = i(x) - i(x+dx)$. Calculons à présent le courant intracellulaire aux points x et $x + dx$:

$$i(x) = \frac{V(x-dx) - V(x)}{r_i \cdot dx}, \quad i(x+dx) = \frac{V(x) - V(x+dx)}{r_i \cdot dx}$$

Ainsi:

$$i_m \cdot dx = \frac{(V_{(x-dx)} - V_{(x)}) - (V_{(x)} - V_{(x+dx)})}{r_i \cdot dx} = \frac{dV_{(x)} - dV_{(x-dx)}}{r_i \cdot dx} = \frac{d^2 V_{(x)}}{r_i \cdot dx}$$

Ainsi:

$$i_m = \frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad (1)$$

Récrivons à présent les courants dans la membrane: $i_m = i_c + i_r = c_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_m}$ (2)

En combinant les equations (1) et (2), on obtient l'équation des câbles : $\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_m}$

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \tau \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{\lambda^2}, \quad \tau = c_m \cdot r_i \quad \lambda^2 = \frac{r_m}{r_i}$$

En régime permanent $\frac{\partial V}{\partial t} = 0$, l'équation se résout analytiquement: $V_{(x)} = V_{(x=0)} \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}}$.

6 Equations de plasticité

On suppose qu'un stimulus $s_{(t)}$ arrive à la périphérie et que les neurones sensoriels recopient ce signal dans leur taux de décharge. Cependant, ces neurones ont de l'adaptation (a) qui prend la forme soit de dépression, soit de facilitation. Une façon de modéliser le taux de décharge du neurone $s_a(t)$ est donnée par les equations:

$$\begin{cases} s_a(t) = s_{(t)}(1 - a(t)) \\ \frac{da}{dt} = u(1 - a(t))s_{(t)} - \frac{a(t)}{\tau} \end{cases}$$

u et τ sont deux paramètres. En fonction de la valeur de u ($u > 1$ ou $u < 1$) on peut obtenir de la facilitation ou de la dépression.

7 Exercices de simulation

- Simuler le potentiel de membrane. Vous pourrez utiliser la méthode d'Euler ($f(t+dt) = f(t) + dt \cdot f'(t)$) pour différents pas de temps dt . Comparez avec la solution analytique.

- Refaire la modélisation de l'équation des câbles dans le cas où le milieu extracellulaire a une resistance.

- Simuler l'equation des câbles en régime permanent ($\frac{\partial V}{\partial t} = 0$). Vous pourrez utiliser la méthode d'Euler ou celle de Runge-Kutta.

- Simuler le modèle intègre et tire. Déterminez par simulation le taux moyen en fonction de l'intensité du courant injecté. Comparer avec le calcul de la section 4.

- Simuler les equations de Hodgkin-Huxley avec la fonction $I_{(t)} = \frac{25}{1+e^{20-t}}$ et les conditions initiales suivantes: $V_{(t=0)} = -65, n_{(t=0)} = 1/3, m_{(t=0)} = 0, h_{(t=0)} = 2/3$, pour un temps $t \in [0, 100]$.

-Tracer la dynamique des potentiels d'action soumis à un courant constant dans le plan de phase (V, n).

7.1 Exemple de code Matlab pour l'équation différentielle $y' = -4y$

h = 0.01; N = 10000; y = zeros(N,1); y(1)=1;

for n=1:N y(n+1)= y(n)+h*(-4*y(n)); x(n+1)= n*h; end; figure; plot(x,y)

8 Calcul du potentiel d'équilibre

Relation de Stroke-Einstein: $D = \mu k_B T$ $\mu = \frac{\nu}{F}$. D est la constante de diffusion de Fick. k_B est la contante de Boltzmann. ν est la vitesse moyenne d'une particule. F est la force externe. Champ électrique pour une membrane d'épaisseur L : $E = \frac{V}{L}$. La force sur une particule de charge q dans ce champ électrique: $F = \frac{qV}{L}$. Le flux molaire à la position x dans une membrane (loi de Fick):

$$j = -D \frac{d[Ion]}{dx} + \nu[Ion] = -D \frac{d[Ion]}{dx} + qDV \frac{[Ion]}{k_B T L}$$

A l'équilibre: $j = 0$ et donc $\frac{d[Ion]}{dx} - [Ion] \frac{qV}{k_B T L} = 0$. En intégrant entre 0 et L : $\frac{[Ion]_{Ext}}{[Ion]_{Int}} = e^{\frac{qV}{k_B T}}$

8.1 Calcul du potentiel de membrane

$$j_{Na^+} = -D_{Na^+} \frac{d[Na^+]}{dx} + q \cdot D_{Na^+} \cdot V \frac{[Na^+]}{k_B T L}, \quad j_{K^+} = -D_{K^+} \frac{d[K^+]}{dx} + q \cdot D_{K^+} \cdot V \frac{[K^+]}{k_B T L}$$

$$j_{Cl^-} = -D_{Cl^-} \frac{d[Cl^-]}{dx} + q \cdot D_{Cl^-} \cdot V \frac{[Cl^-]}{k_B T L} \quad \text{A l'équilibre, } \sum_{ions} j_{ions} = 0.$$

Soit $P = \frac{D}{L}$. On obtient l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz:

$$V = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{Na^+} [Na^+]_{ext} + P_{K^+} [K^+]_{ext} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{int}}{P_{Na^+} [Na^+]_{int} + P_{K^+} [K^+]_{int} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{ext}} \right)$$