1. Opsines (liste non-exhaustive) :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Outils optogénétiques | Caractéristiques | Littérature |
| BR | -**Pompe** à H+  -Génère gradient H+ pour synthèse ATP  **-Inhibitrice**  -540nm  -<10-20mW/mm² | **1, 2** |
| eNpHR | -**Pompe** à Cl-  **-Inhibitrice**  -590nm  -<5mW/mm² | **1** |
| ChR2 | -**Canal** cationique  **-Activatrice**  -470nm  -τoff = 10-20ms  -<5mW/mm² | **1,** 3, 4, **5, 6** |
| CheTA | -ChR2 mutée (E🡪 T ou A)  -**Canal** cationique  **-Activatrice**  -470nm  -Meilleure cinétique (τoff = 4ms)  -Pas dépendance au potentiel de membrane  🡪 Meilleures performances que ChR2 mais moins de sensbilité pour les stimulations longues  -<5mW/mm² | **1** |
| C1V1 | -ChR dans le rouge  -**Canal** cationique  **-Activatrice**  -540nm  -<5mW/mm² | **1, 7** |
| iC++ | -ChR modifiée dans son pore 🡪 2 acides aminés cationiques pour être sélectif du chlore  -Sensibilité au pH  **-Inhibitrice**  -490nm  -<5mW/mm² | **8** |
| SwiChR | -Variant d’iC++ bistable  **-Inhibitrice**  -490nm  -Désactivation très lente  -Désactivation à 600nm  -<5mW/mm² | **8** |
| Chrimson | -Opsine dans le rouge  -Sensible au bleu (460nm) !  **-Activatrice**  -590nm  -1mW/mm² | **9,** 10, 11 |
| ChrimsonSA | -idem Chrimson mais acide aminé muté autour du rétinal pour la décaler encore plus vers le rouge la sensibilité de l’opsine  -τoff rapide  -moins sensible au bleu  **-Activatrice**  -605nm  -1mW/mm² | **9** |
| Jaws | -Opsine inhibitrice la plus dans le rouge !  **-Inhibitrice**  -635nm (sensible aussi à 590nm)  -10mW/mm² | **12** |
| OptoXR | -Module la **signalisation intracellulaire** (AMPc, Ca2+)  -Couplé à protéine G  -Cinétique plus lente | **1,** 13 |

**1. Yizhar, O., Fenno, L. E., Davidson, T. J., Mogri, M. & Deisseroth, K. Optogenetics in Neural Systems. Neuron 71, 9–34 (2011).**

**2. Miller, R. J. D., Paré-Labrosse, O., Sarracini, A. & Besaw, J. E. Three-dimensional view of ultrafast dynamics in photoexcited bacteriorhodopsin in the multiphoton regime and biological relevance. Nat Commun 11, (2020).**

3. Lim, D. H., LeDue, J., Mohajerani, M. H., Vanni, M. P. & Murphy, T. H. Optogenetic approaches for functional mouse brain mapping. Front Neurosci 7, (2013).

4. Guo, Z. V. et al. Flow of cortical activity underlying a tactile decision in mice. Neuron 81, 179–194 (2014).

**5. Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G. & Deisseroth, K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. Nature Neuroscience 8, 1263–1268 (2005).**

**6. Hososhima, S., Sakai, S., Ishizuka, T. & Yawo, H. Kinetic Evaluation of Photosensitivity in Bi-Stable Variants of Chimeric Channelrhodopsins. PLOS ONE 10, e0119558 (2015).**

**7. Yizhar, O. et al. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. Nature 477, 171–178 (2011).**

**8. Berndt, A. *et al.* Structural foundations of optogenetics: Determinants of channelrhodopsin ion selectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, 822–829 (2016).**

**9. Oda, K. et al. Crystal structure of the red light-activated channelrhodopsin Chrimson. Nat Commun 9, 3949 (2018).**

10. Jun, N. Y. & Cardin, J. A. Activation of Distinct Channelrhodopsin Variants Engages Different Patterns of Network Activity. eNeuro 7, (2020).

11. Klapoetke, N. C. et al. Independent Optical Excitation of Distinct Neural Populations. Nat Methods 11, 338–346 (2014).

**12. Chuong, A. S. et al. Noninvasive optical inhibition with a red-shifted microbial rhodopsin. Nature Neuroscience 17, 1123–1129 (2014).**

13. Airan, R. D., Thompson, K. R., Fenno, L. E., Bernstein, H. & Deisseroth, K. Temporally precise in vivo control of intracellular signalling. Nature 458, 1025–1029 (2009).

Complément :

* Opsin - an overview | ScienceDirect Topics.

<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/opsin>.

🡪 Chapitres multiples décrivant la technique de l’optogénétique et le comportement des opsines.

* **Dufour, S. & De Koninck, Y. Optrodes for combined optogenetics and electrophysiology in live animals. Neurophotonics 2, (2015).**

🡪 Liste des opsines et de leurs longueurs d’onde d’absorption.

🡪 Décrit les différentes optrodes existantes.

1. Revue sur les simulations optogénétiques, Monte Carlo (MC) et modélisation de neurones/réseau neuronal :
2. **Abilez, O. J. et al. Multiscale computational models for optogenetic control of cardiac function. Biophys. J. 101, 1326–1334 (2011).**

🡪 Photo-isomérisation du rétinal à 470nm pour l’ouverture du canal.

🡪 3 états (ouvert, fermé, réfractaire)

🡪 De la cellule à l’organe, modélisation des courants en ajoutant celui de l’opsine (appelé photo-courant) pour modéliser l’activité en fonction de l’intensité lumineuse.

🡪 Permet de modéliser la propagation de l’activité dans le cœur.

1. **Shin, Y. et al. Characterization of fiber-optic light delivery and light-induced temperature changes in a rodent brain for precise optogenetic neuromodulation. Biomed Opt Express 7, 4450–4471 (2016).**

🡪 Simulation MC : Intensité optimal pour maximiser l’activation du canal en minimisant l’augmentation de température.

🡪 Détermine puissance lumineuse à fournir sur une certaine profondeur dans le cerveau de rat pour maximiser l’activation des opsines.

🡪 Mesure l’aire de tissu activé en fonction de la profondeur pour différentes tailles de fibres à différentes puissances, et considérant différents seuils d’activation (1,3mW/mm², 5mW/mm² et 10mW/mm²) à 473nm, 532nm et 594nm.

🡪 Idem pour les volumes de tissu activé.

🡪 Etablissent la profondeur ciblée en fonction de l’intensité délivrée.

1. Davis, M. A. & Dunn, A. K. Dynamic light scattering Monte Carlo: a method for simulating time-varying dynamics for ordered motion in heterogeneous media. Opt Express 23, 17145–17155 (2015).

🡪 Comparent des données simulées à des données expérimentales pour décrire la diffusion de l lumière dans du PDMS.

1. **Foutz, T. J., Arlow, R. L. & McIntyre, C. C. Theoretical principles underlying optical stimulation of a channelrhodopsin-2 positive pyramidal neuron. J Neurophysiol 107, 3235–3245 (2012).**

🡪 Sensibilité du seuil d’activation de la ChR2 selon la densité, la conductivité et la cinétique du canal, selon le milieu traversé (diffusion et absorbance) et selon la fibre utilisée (diamètre et ouverture numérique). Ce dernier paramètre semble moins important à prendre en compte (cf Shin *et al*. 2016).

🡪 4 états du canal : 2 ouverts et 2 fermés

🡪 Modélise un neurone de la couche 5 avec les différentes conductances dont ChR2.

🡪 Densité de ChR2 = 130/µm² (cf Nagel *et al*., 1995). Cette valeur est celle mesurée sur des ovocytes de xénopes pour la bactériorhodopsine.

🡪 Modélise également la transmission de la lumière et le seuil d’irradiance nécessaire au déclenchement de PA en fonction de la distance fibre-cellule.

🡪 Activité de la cellule en fonction de l’intensité lumineuse et de la densité de ChR2.

🡪 Modélise les contours du seuil d’irradiance pour générer des PA (plus on s’éloigne, plus il faut augmenter l’intensité), pour une fibre de 200µm de diamètre.

🡪 Pour la distribution de la ChR2 (5, 10 ou 50millions de canaux), ils modélisent soit homogène soit inhomogène avec une expression plus forte dans le soma/dendrites basales ou dans les dendrites apicales.

🡪 Seuil d’activation varie avec la distance de la fibre.

1. Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K. R., Henderson, J. M. & Deisseroth, K. Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. Science 324, 354–359 (2009).

🡪 Utilisent l’optogénétique pour démontrer comment la *Deep Brain Stimulation* peut avoir l’effet bénéfique qu’on lui connait dans le traitement de Parkinson.

🡪 Démontre l’intérêt de la technique pour déconstruire les réseaux neuronaux impliquées dans les pathologies.

🡪 Quantifient le volume de tissue recruté par optogénétique par marquage du c-fos.

🡪 1mW/mm² serait le minimum pour recruter l’opsine et active 0,7mm3 (0,8mm AP, 1,115mm ML et 0,77mm DV).

1. **Iida, T., Yamato, H., Jin, T. & Nomura, Y. Optimal focus evaluated using Monte Carlo simulation in non-invasive neuroimaging in the second near-infrared window. MethodsX 6, 2367–2373 (2019).**

🡪 Modélisation MC pour déterminer le plan focal optimal pour de l’imagerie des vaisseaux dans l’IR.

🡪 Prend en compte 4 couches : peau, crâne, CSF et cortex.

🡪 Propagation meilleure des grandes longueurs d’onde, et diffusion latéral (r= distance par rapport à l’axe de la lumière).

1. **Jarvis, S., Nikolic, K. & Schultz, S. R. Neuronal gain modulability is determined by dendritic morphology: A computational optogenetic study. PLoS Comput. Biol. 14, e1006027 (2018).**

🡪 Modèle computationnel pour illustrer l’importance de l’arborisation dendritique dans le contrôle du gain du neurone 🡪 Pattern de photo-stimulation optogénétique.

🡪 Contrôle du gain dépendant de l’arborisation dendritique bien que l’aire des dendrites et le nombre de branches soit le même (unipolaire, bipolaire, multipolaire…).

🡪 Prédictions testées sur cellule pyramidale de la couche 5 et sur cellule « étoile ».

🡪 Photo-courant aux différents compartiments le long des dendrites pour une excitation ou une inhibition.

🡪 adapter l’intensité lumineuse en fonction de l’arborisation dendritique pour maximiser la modulation du gain (cf fig.1).

🡺 Mieux considérer l’arborisation dendritique pour le contrôle du gain (souvent omis quand on injecte du courant directement dans le soma).

1. **Markram, H. et al. Reconstruction and Simulation of Neocortical Microcircuitry. Cell 163, 456–492 (2015).**

🡪 Reconstruction de l’anatomie et de la physiologie du néocortex somatosensoriel de rat (différents types de neurones, morphologies, couches, densités de neurones, connexions, activité électrique…).

🡪 Capables de simuler l’activité du micro-circuit et des différents types de neurones représentés, permettant de prédire l’activité de cellules in vitro.

🡪 Poursuive en modélisant les input thalamo-corticaux.

🡺 Article de référence pour la modélisation des neurones du projet COVID.

1. Miyashita, T., Shao, Y., Chung, J., Pourzia, O. & Feldman, D. Corrigendum: Long-term channelrhodopsin-2 (ChR2) expression can induce abnormal axonal morphology and targeting in cerebral cortex. Frontiers in neural circuits 7, 8 (2013).

🡪 Expression de ChR2 peut perturber la morphologie des neurones (ici, neurones des couches 2/3) et l’expression privilégie l’axone, affectant alors les couches 4 et 5 🡪 Perturbe le circuit cortical.

🡪 Dépend de la méthode d’induction (électroporation vs induction virale) et du promoteur utilisé (CAG vs CAMK2).

1. Zinter, J. P. & Levene, M. J. Maximizing fluorescence collection efficiency in multiphoton microscopy. Opt Express 19, 15348–15362 (2011).

🡪 Modélisation MC pour maximiser la collection des photon émis en fluorescence (microscopie multi-photon).

🡪 Pourra servir ensuite pour réitérer le modèle cette fois sur l’émission pour l’imagerie calcique notamment.

1. Revue sur mesures d’excitabilité des neurones en fonction de la distance optogénétique :

**Voir réf. 4 partie 2) :**

Fig 10C 🡪 éloignent la fibre optique des dendrites apicales (dans l’axe longitudinal du neurone) pour déterminer le seuil d’irradiance à fournir pour activer le neurone.

🡪 Pourrait être utile dans la modélisation de la décroissance de l’intensité lumineuse latéralement pour connaitre la distance maximum à respecter pour activer les neurones d’une zone cible.

1. Aravanis, A. M. et al. An optical neural interface: in vivo control of rodent motor cortex with integrated fiberoptic and optogenetic technology. J. Neural Eng. 4, S143–S156 (2007).

🡪 Modélisent l’interface entre l’optique et le réseau neuronal.

🡪 Transmission de la lumière modélisée par un modèle Kubelka-Munk.

🡪 La lumière est modélisée par un cône d’angle de divergence θ dans le tissu qui s’estompe avec la profondeur.

🡪 Prise en compte de la profondeur mais pas de la distance latérale !

1. **Papagiakoumou, E. Optical developments for optogenetics. Biol. Cell 105, 443–464 (2013).**

🡪 La fig. 4 montre la décroissance de la dépolarisation d’un neurone pyramidale de CA1 avec la distance latérale.

🡪 L’article s’intéresse plutôt aux longueurs d’onde dans l’IR pour une utilisation en 2P mais la fig. 4A montre cette décroissance à 488nm pour un neurone équipé de la ChR2. Il semble qu’à 50µm du soma, la dépolarisation du neurone est réduite de 50% environ.

🡪 Attention, parlent ici de dépolarisation mais pas d’activation du neurone…

1. **Andrasfalvy, B. K., Zemelman, B. V., Tang, J. & Vaziri, A. Two-photon single-cell optogenetic control of neuronal activity by sculpted light. PNAS 107, 11981–11986 (2010).**

🡪 Figure ayant servi dans *Papagiakoumou et al. 2013*

🡪 Modélisent la dépolarisation en fonction de la distance latérale (fig. 3) et de la profondeur (fig. 4)

1. Yang, S. et al. Three-dimensional holographic photostimulation of the dendritic arbor. J Neural Eng 8, 046002 (2011).

🡪 Photo-stimulation d’épines dendritiques sur plusieurs plans. Stimulation en 3D.

🡪 Le photo-courant généré décroit rapidement avec la distance latéral (quelques µm) et la profondeur ou position axiale (5µm pour diminuer de 50% la réponse).

🡪 Utilisent un laser à 405nm pour exciter un colorant fluorescent, le *Cascade Blue hydrazide*.

🡪 Spot lumineux de 0,6nm 🡪 génère un courant en libérant du glutamate de sa « cage ».

🡪 Stimulation très faible : 1,5mW pendant 0,1ms sur une épine dendritique.

1. Liang, C. W., Mohammadi, M., Santos, M. D., Santos, M. D. & Tang, C.-M. Patterned photostimulation with digital micromirror devices to investigate dendritic integration across branch points. J Vis Exp (2011) doi:[10.3791/2003](https://doi.org/10.3791/2003).

🡪 DMD permet un pattern de stimulation spatialement structuré.

🡪 Description de la structure du DMD.

1. **Ronzitti, E. et al. Recent advances in patterned photostimulation for optogenetics. J. Opt. 19, 113001 (2017).**

🡪 Décrivent le comportement de la lumière en fonction du type de stimulation spatialement structurée, séquentielle (=scan) ou parallèle.

🡪 Il est fait mention, pour des coupes de cerveau, d’une résolution latérale de photo-activation (émission de spike) d’environ 10µm, limitée par les phénomènes de diffusion de la lumière

🡪 Considère 2 systèmes différents : LC-SLM (*liquid crystal spatial light modulator*) et DMD (*digital micor-mirrors devices*).

🡪 Décrivent les capacités techniques des différents systèmes, notamment leur résolution spatiale, mais ne tiennent pas compte de la diffusion ensuite dans les tissus !

1. **Picot, A. 2P optogenetics : simulation and modeling for optimized thermal dissipation and current integration. http://www.theses.fr (Sorbonne Paris Cité, 2018).**

🡪 Fig. S2 montre la propagation de la lumière latéralement (et en profondeur) dans un milieu diffusant, reproduisant le cerveau (milieu avec des sphères de 4µm…).

🡪 Ils utilisent ce modèle pour du 2P, les longueurs d’ondes sont donc situées dans l’IR.

1. **Prakash, R. et al. Two-photon optogenetic toolbox for fast inhibition, excitation and bistable modulation. Nature Methods 9, 1171–1179 (2012).**

🡪 2P pour stimuler des parties du neurone.

🡪 Fig. 2 illustre le % de succès pour émettre des spikes en fonction de la distance latérale, mais sur tranche. Ne prend pas en compte la diffusion de la lumière dans le tissu cérébral comme ce serait le cas en illumination transcrânienne.

🡪 Fig. 4 est in vivo, dans les couches 2/3 🡪 Ils montrent que déplacer le neurone dans les directions latérales ou axiales entraine la perte immédiate de l’activité de la cellule. Mais ils ne spécifient pas la distance. Il semblerait qu’en 2P, la résolution spatiale soit primordiale et qu’en dehors de la zone ciblée par la lumière, rien ne soit activé (attention, on est dans l’IR à 1040nm).

🡪 Fig. 5 pour la ChR2 à 477nm, mais évaluent le photo-courant qu’en fonction de l’axe z du neurone et non latéralement. De plus, il s’agit de cultures cellulaires ou de coupes de cerveau.

1. **Guo, Z. V. et al. Flow of cortical activity underlying a tactile decision in mice. Neuron 81, 179–194 (2014)**

🡪 Fig. 2F décrit le taux de spike normalisé (pour s’affranchir des variations en fonction de la profondeur) en fonction de la distance du centre du point laser (décrit une gaussienne de 400µm de diamètre à 4σ.

🡪 L’action d’inhibition (ChR2 sur les cellules inhibitrices) a un impact jusqu’à 2,5mm du centre de la photo-stimulation !

🡪 Attention, ne prend pas en compte les connexions synaptiques. Pour connaître l’effet dû seulement à la lumière qui a diffusée dans le tissu sur les neurones, il faudrait utiliser un bloqueur synaptique.

Complément : (déjà cité dans la partie 2)

**Shin, Y. et al. Characterization of fiber-optic light delivery and light-induced temperature changes in a rodent brain for precise optogenetic neuromodulation. Biomed Opt Express 7, 4450–4471 (2016).**

Selon la Fig. 3, pour un seuil d’activation de 5mW/mm² à 473nm (ChR2), avec une fibre classique de 8mW et 200µm de diamètre, j’atteins un maximum d’aire de tissus activé d’environ 0,215mm² à une profondeur de 0,5mm.

D’une fibre de 0,2mm de diamètre, donc de 0,1mm de rayon, j’atteint un rayon d’activation maximal de 0,262mm (πr²=0,215mm² donc r=0,262mm).

J’ai donc un Δ de **0,162mm** entre la sortie de la fibre et le rayon maximal activé dû aux phénomènes de diffusion.

*Fibre optique*

*rFibreOptique=0,1mm*

***ΔDistanceLatéraleDiffusionLumière=0,162mm***

*rMaxActivation=0,262mm*

Ce calcul peut être répété pour les autre conditions (λ, taille de fibre, puissance de la fibre, seuil d’activation considéré…). Mais cette valeur de distance de diffusion latérale de la lumière peut constituer un premier ordre de grandeur de ce que l’on veut trouver avec le modèle computationnel.

Covidement,

Louis EPARVIER