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>.

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 :