

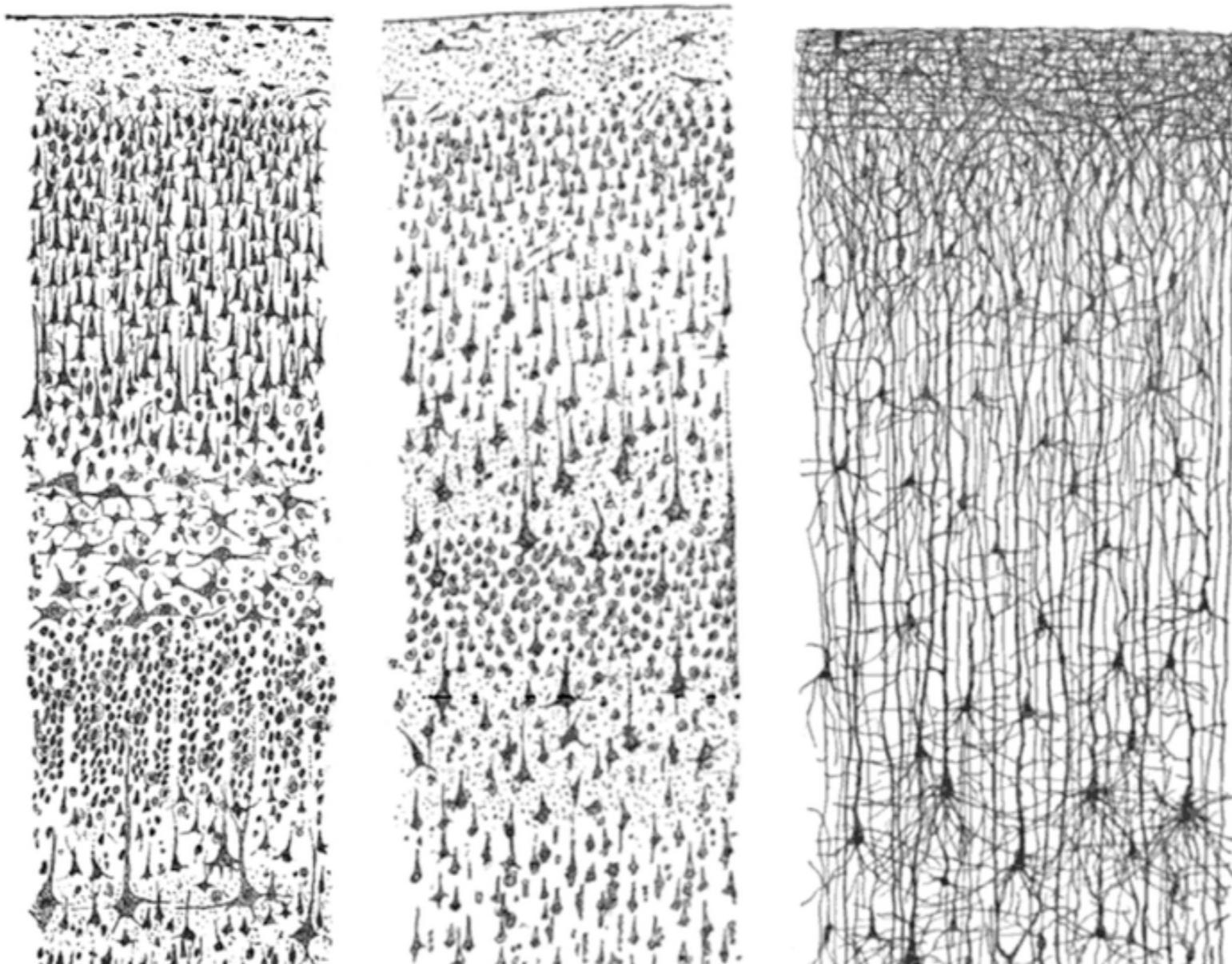


Leçon 2: Le neurone I

Jonas Ranft
Neurosciences computationnelles

Nov–Dec 2023

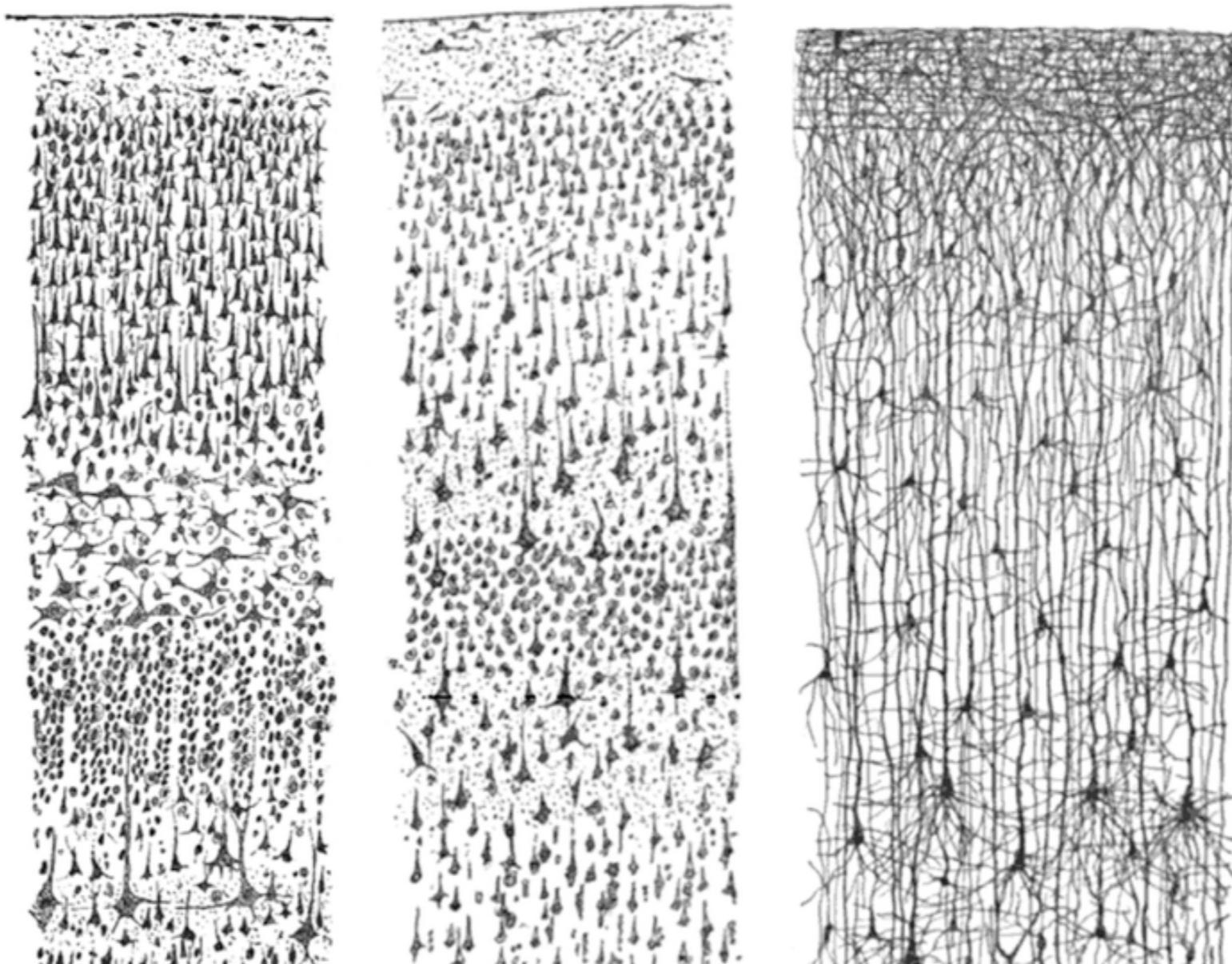
De quoi le cerveau est-il fait ?



Joseph von Gerlach (1871), Camillo Golgi
Santiago Ramon y Cajal, Wilhelm Waldeyer
prix Nobel 1906

→ théorie réticulaire
→ théorie du neurone

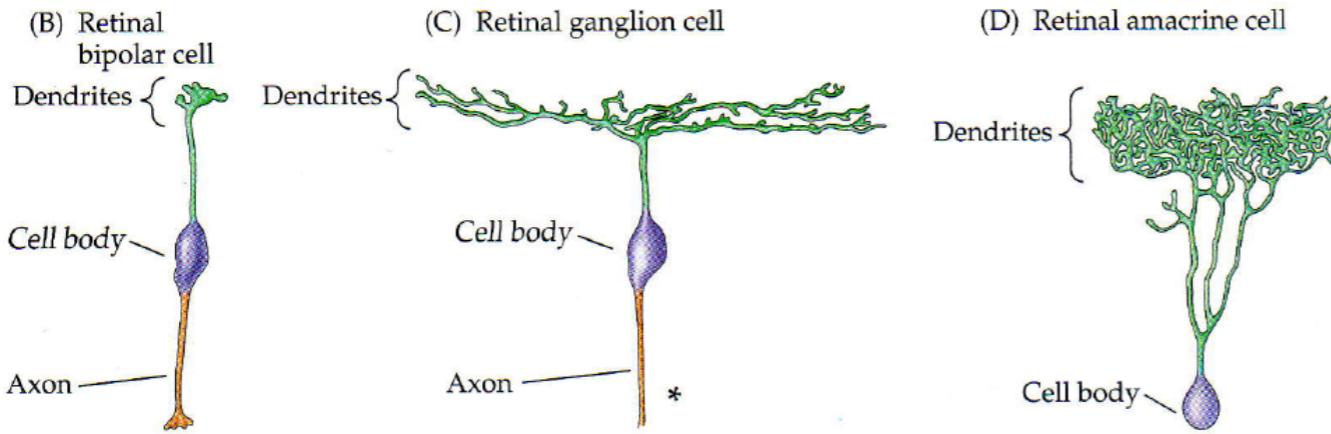
De quoi le cerveau est-il fait ?



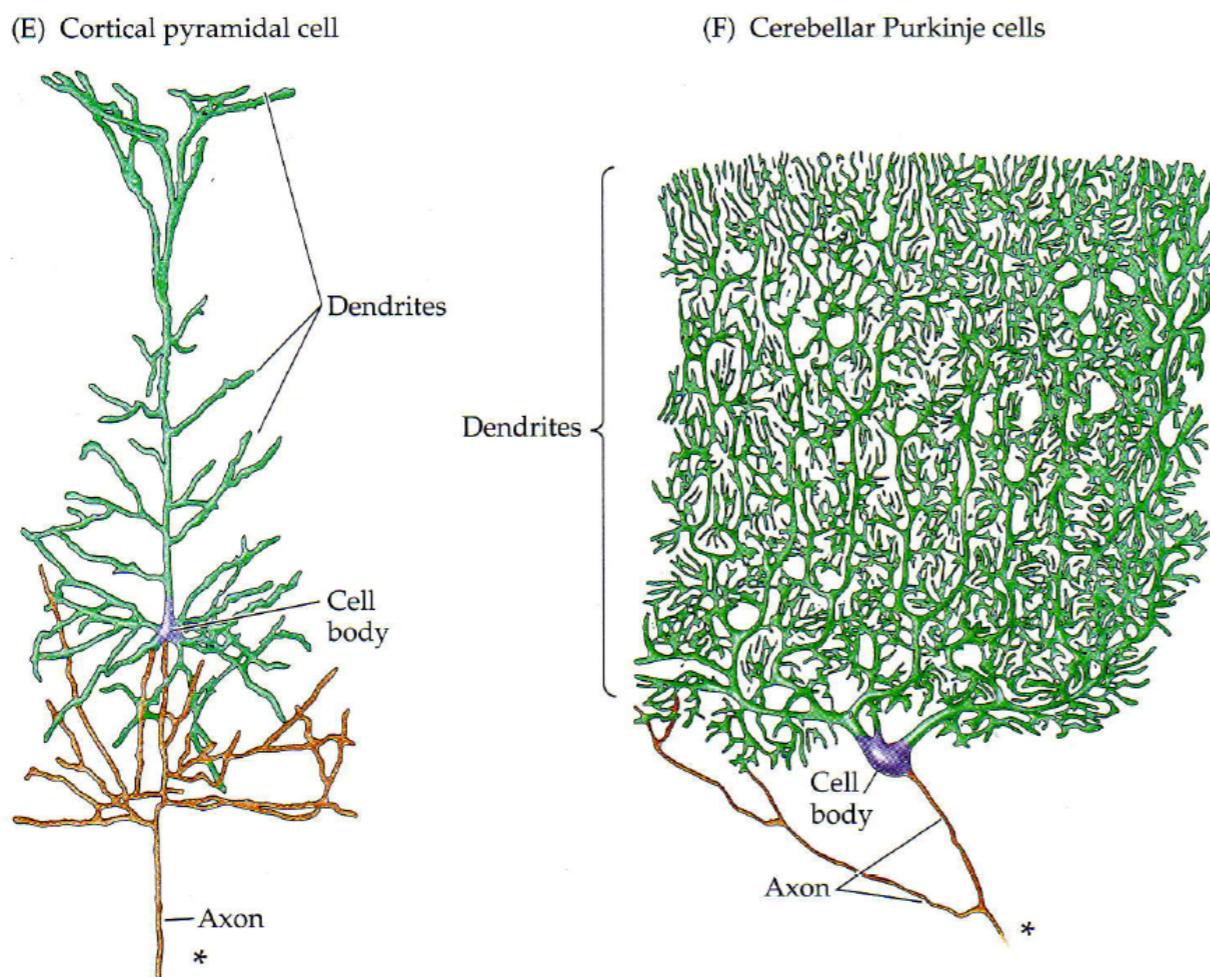
Joseph von Gerlach (1871), Camillo Golgi
Santiago Ramon y Cajal, Wilhelm Waldeyer
prix Nobel 1906

→ ~~théorie réticulaire~~
→ théorie du neurone

Neurones = unités de calcul de base



dendrites

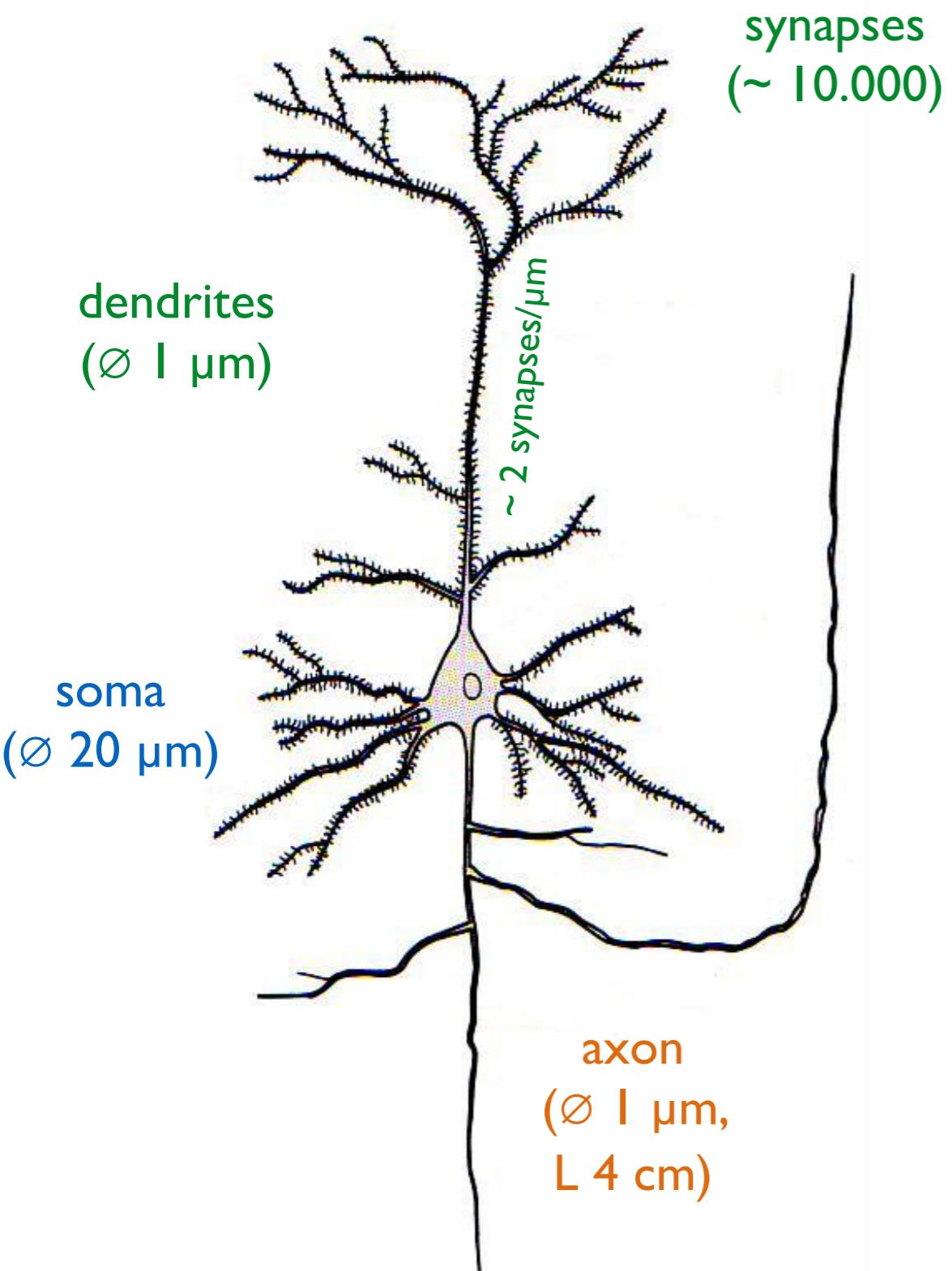


soma

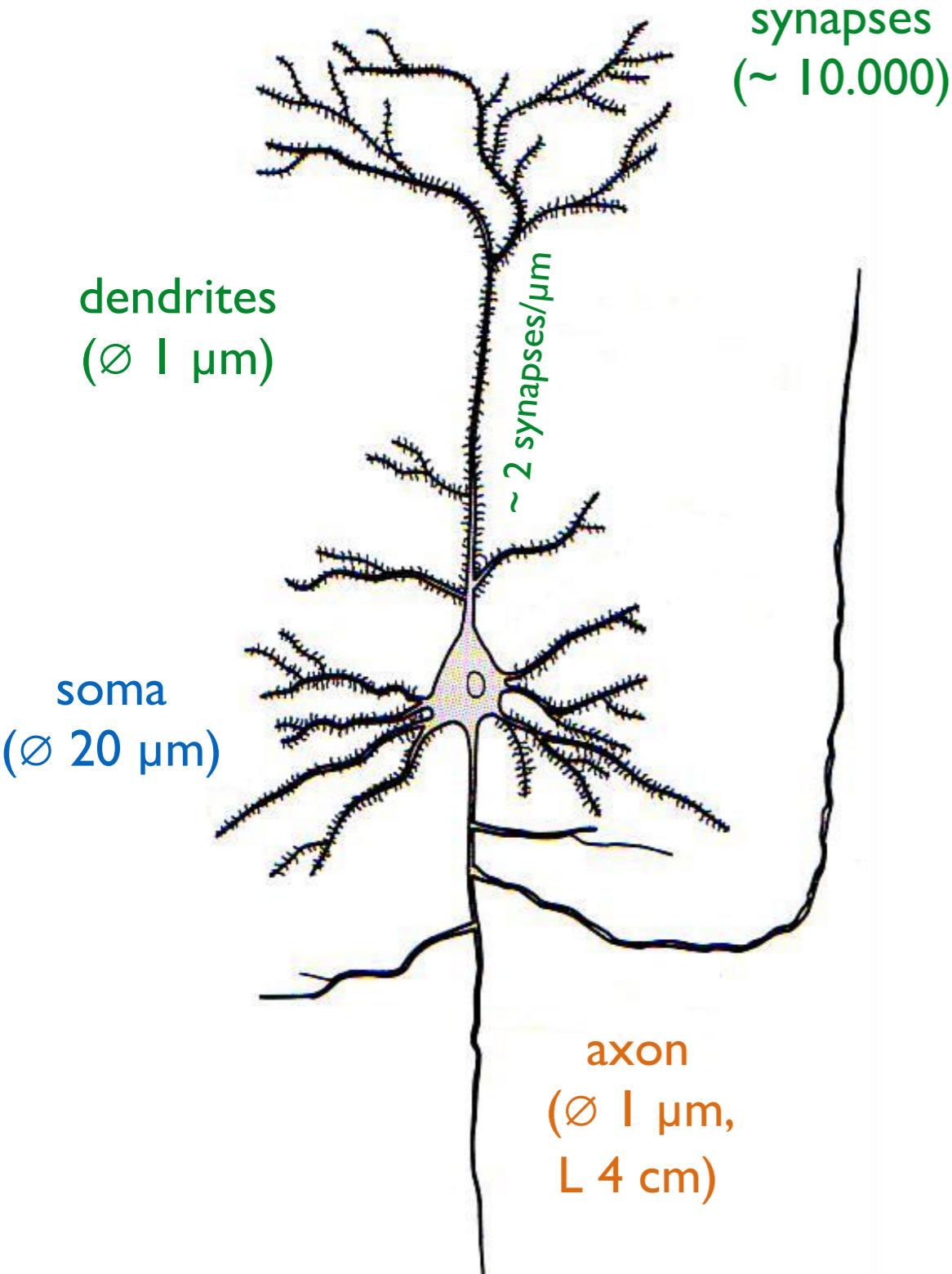
axon

flux de l'information

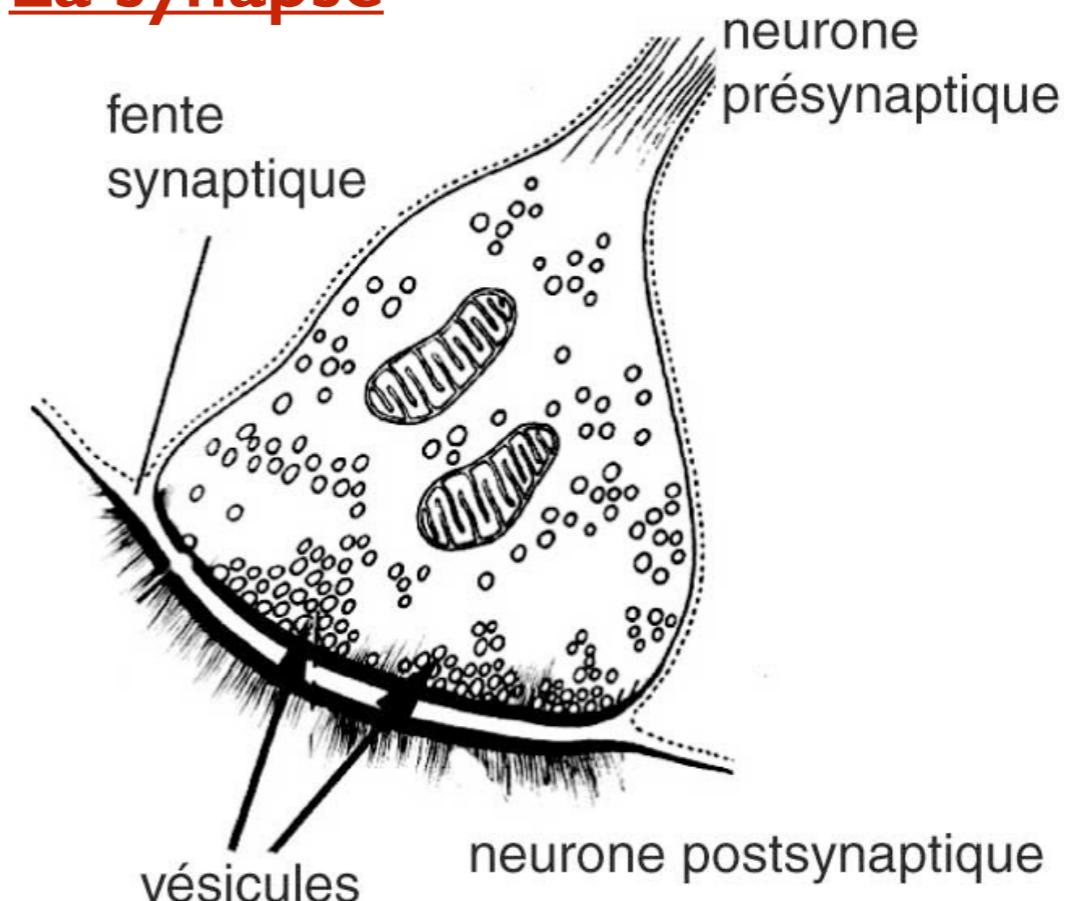
Neurone cortical typique



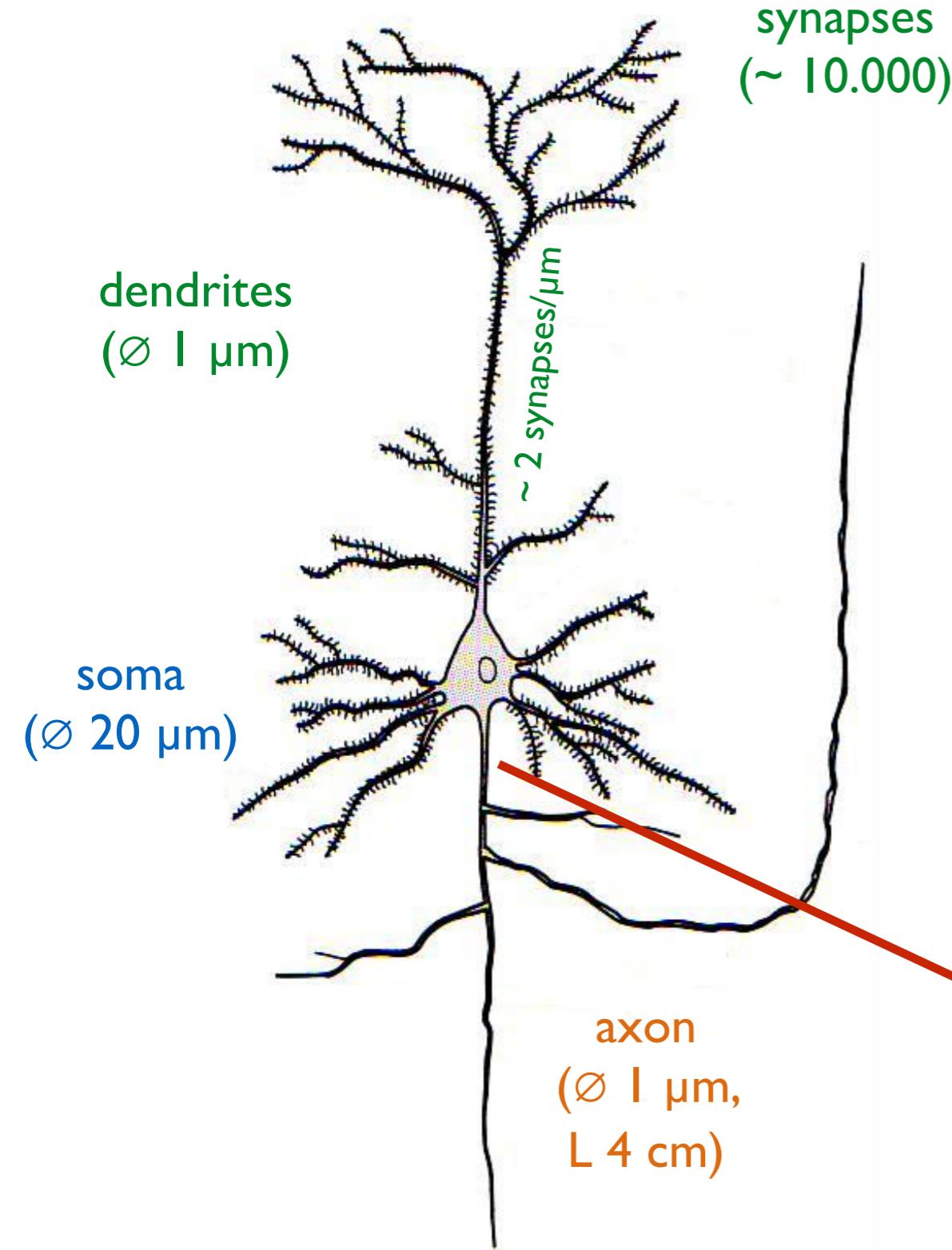
Neurone cortical typique



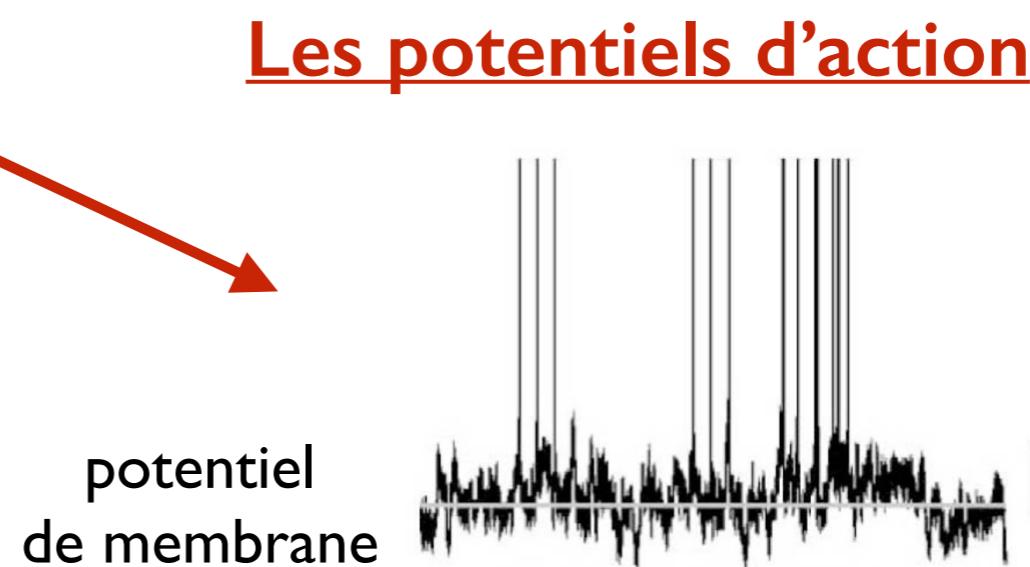
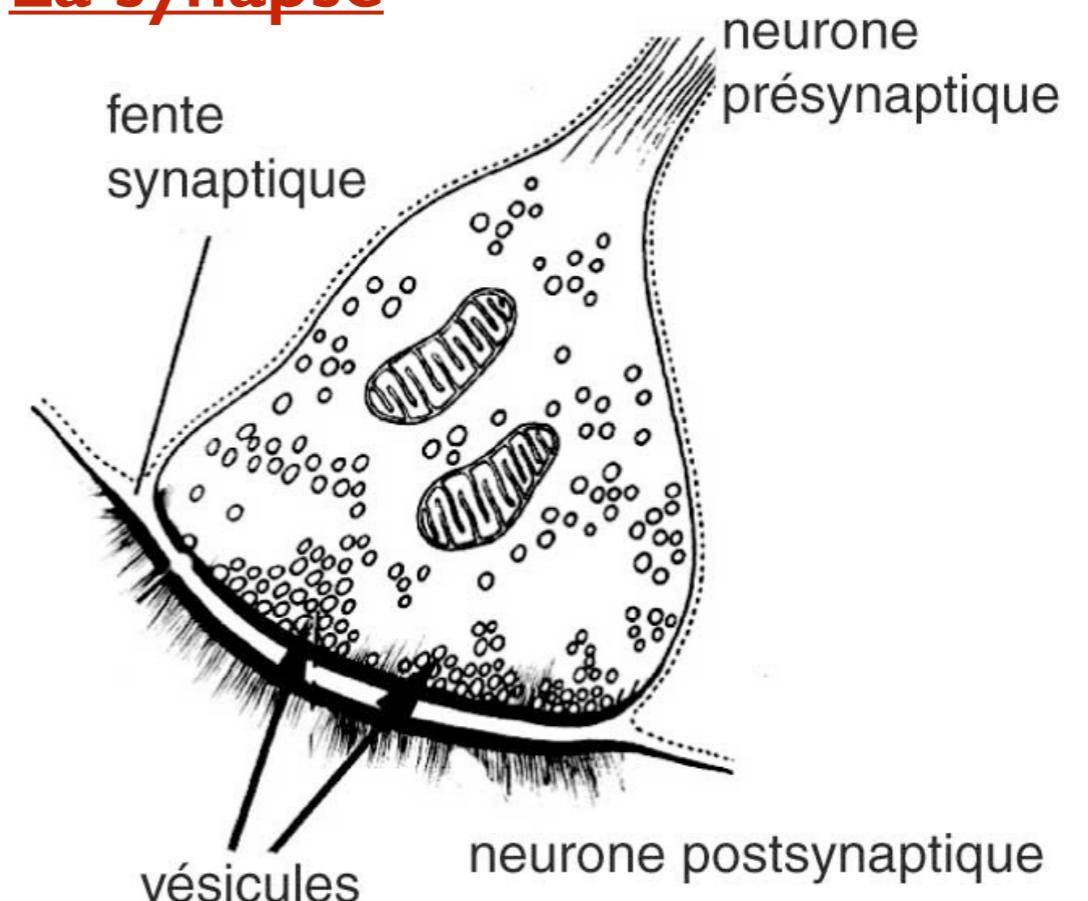
La synapse



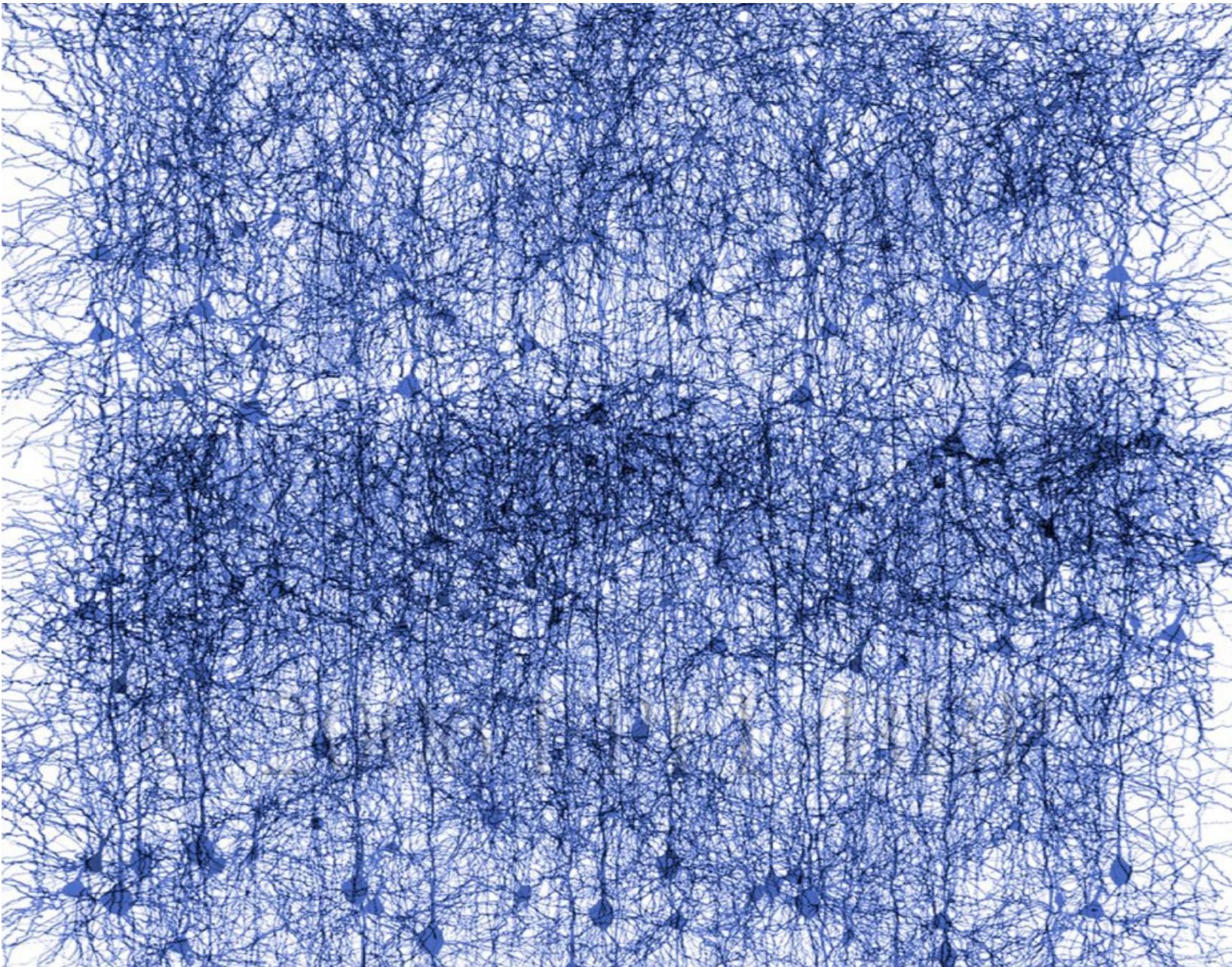
Neurone cortical typique



La synapse

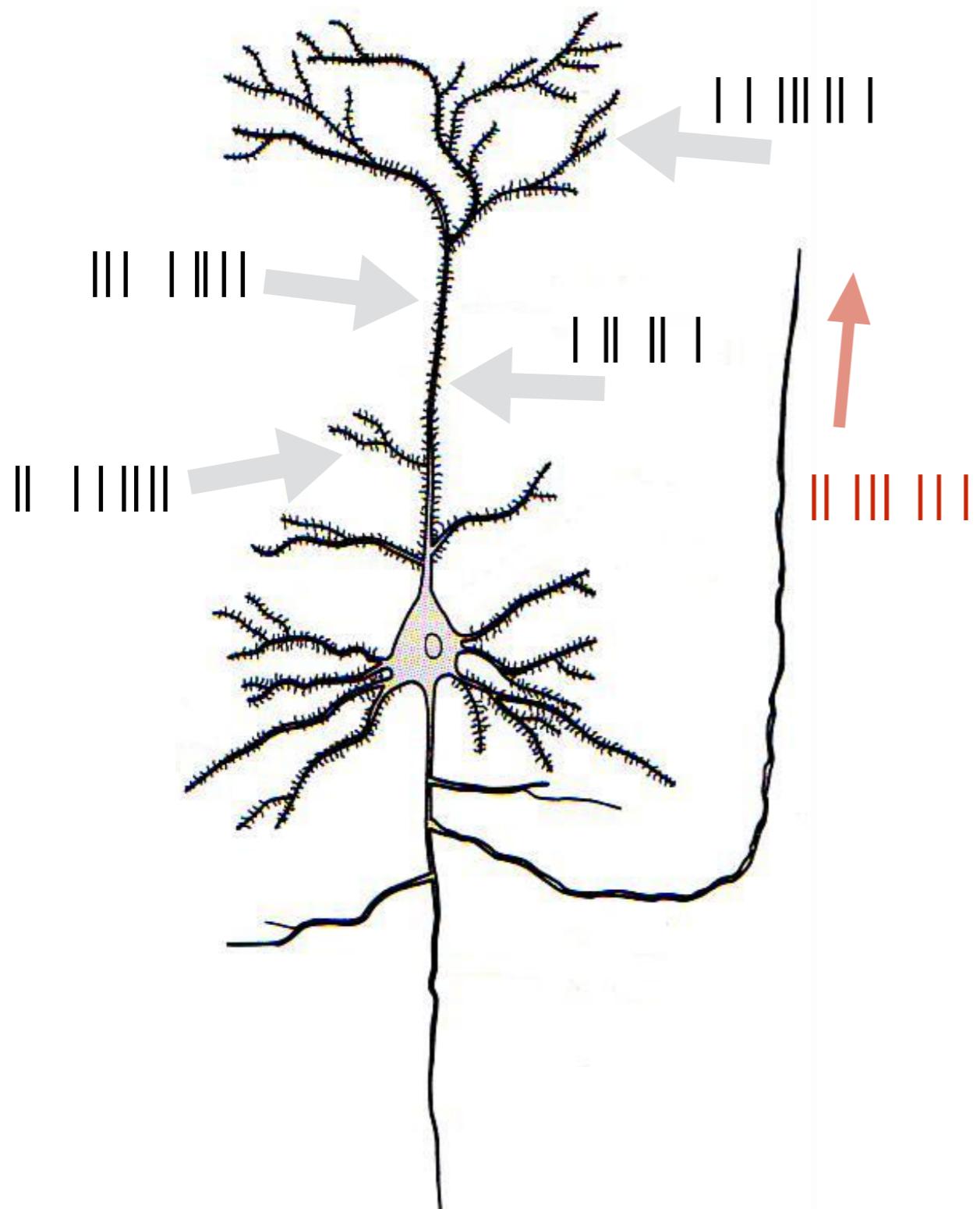


Les neurones forment des réseaux



Le cerveau : un réseau de 10^{11} neurones connectés par 10^{15} synapses

Intégration neuronale



- Les neurones intègrent les *entrées synaptiques* et produisent *comme sortie un train de spike* à leur tour.
 - Les signaux sont de nature électrique et consistent en une dépolarisation ou hyperpolarisation des cellules.
- **Quelle est la base biophysique de la transmission et intégration des signaux?**
- Quelle est la *relation entrée-sortie* ?
 - Peut-on trouver des descriptions simplifiées de la dynamique neuronale?

Modèles de neurones

- modèle Hodgkin-Huxley (1952) :
description de la dynamique des canaux ioniques



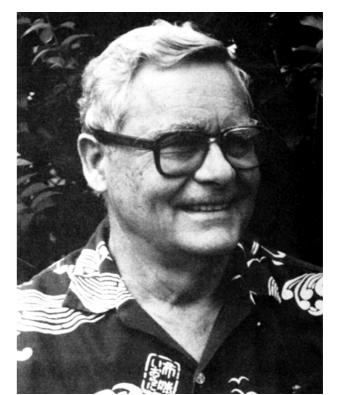
Hodgkin Huxley

- modèle integrate-and-fire (1907) :
description de la dynamique du potentiel membranaire



Lapicque

- modèle de taux de décharge :
description du taux de décharge moyen

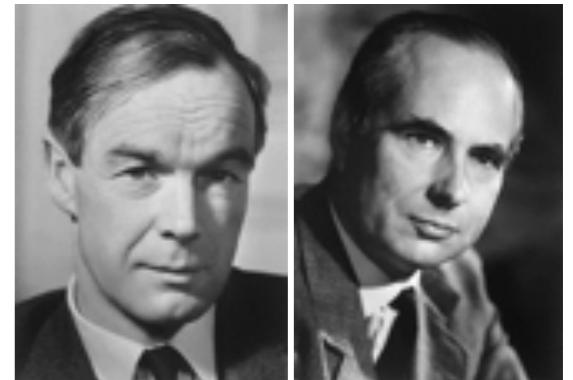


Rall

- théorie de câble (1962) :
description de la dépendance spatiale des réponses
aux entrées dendritiques

Modèles de neurones

- modèle Hodgkin-Huxley (1952) :
description de la dynamique des canaux ioniques



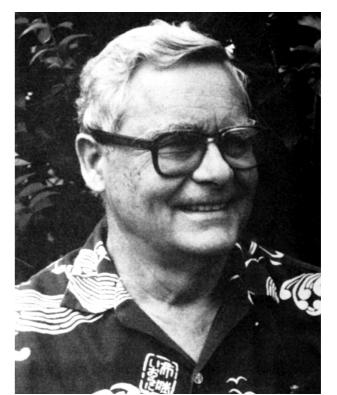
Hodgkin Huxley

- modèle integrate-and-fire (1907) :
description de la dynamique du potentiel membranaire



Lapicque

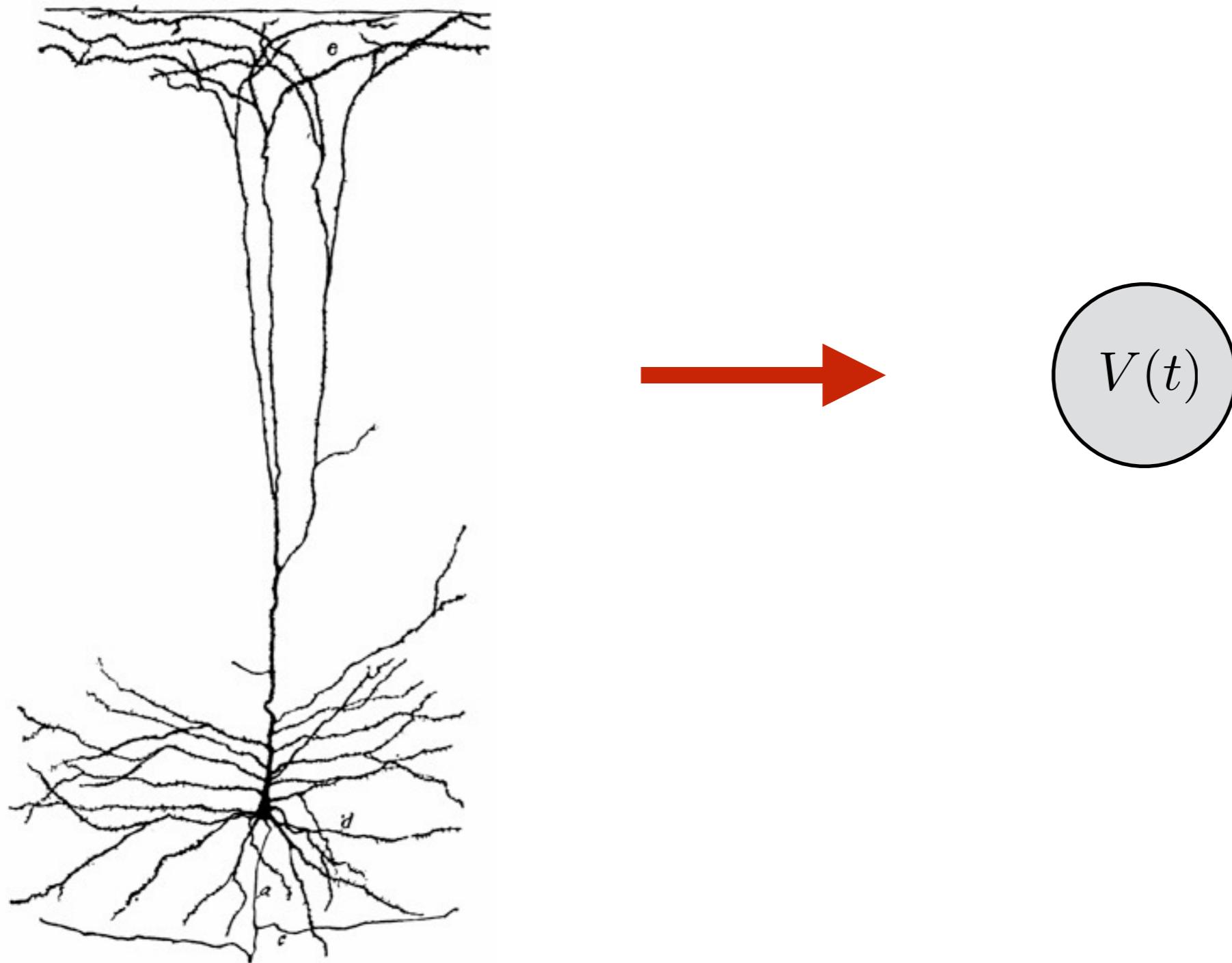
- modèle de taux de décharge :
description du taux de décharge moyen



Rall

- théorie de câble (1962) :
description de la dépendance spatiale des réponses
aux entrées dendritiques

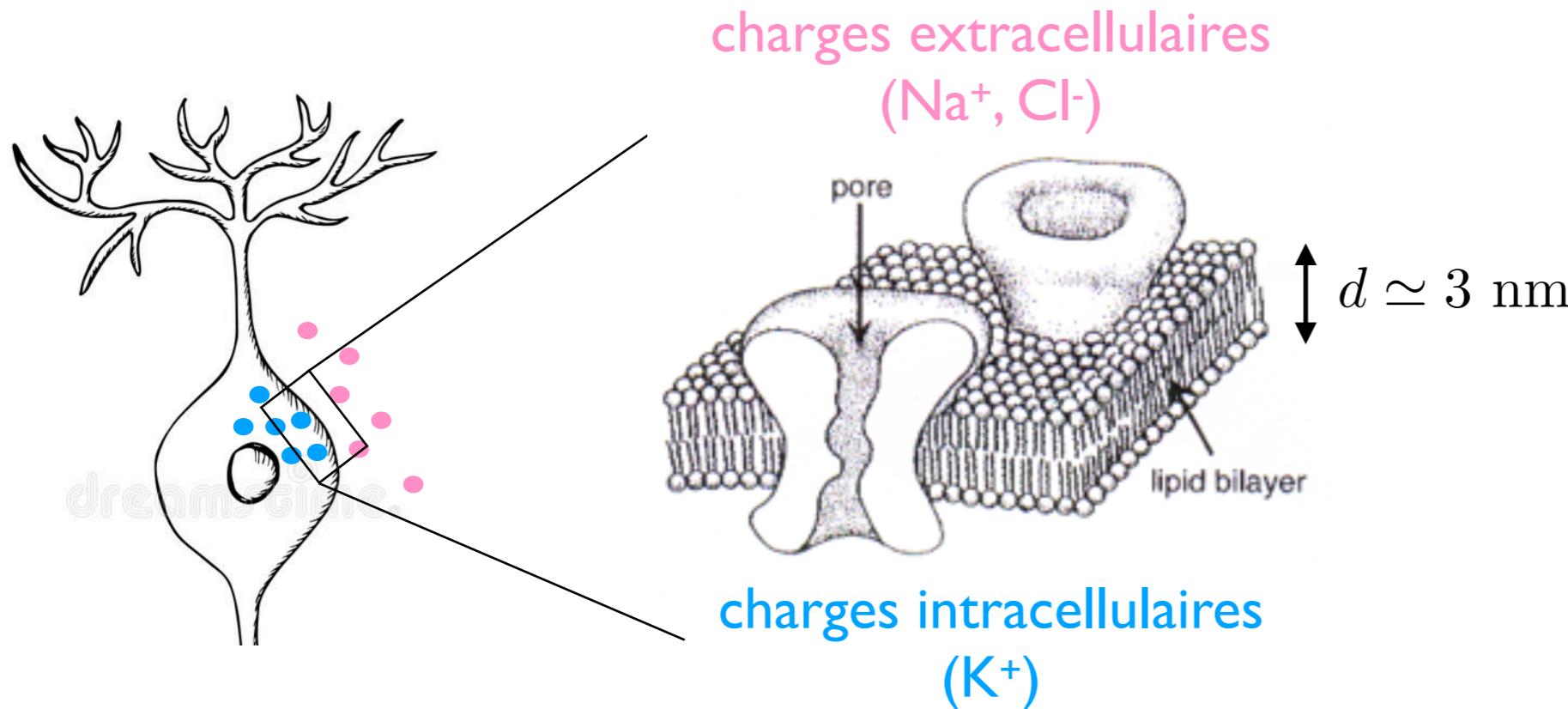
Modèles simplifiés : un compartiment unique



La membrane comme élément de circuit

La membrane cellulaire est une bicouche lipidique avec des inclusions (protéines), et qui a certains propriétés électrophysiologiques :

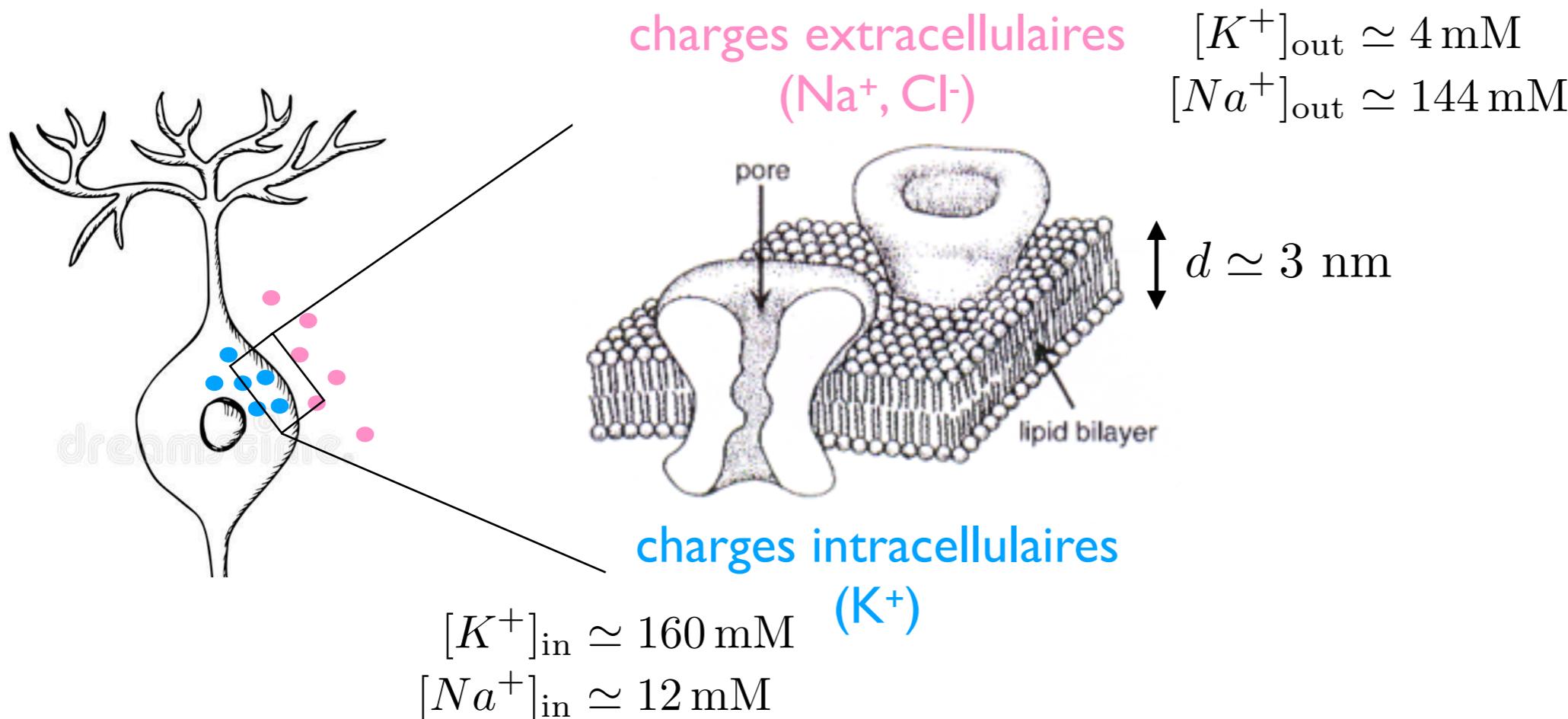
- sépare des charges extra- et intracellulaires → **capacitance**
- sémi-perméable aux ions potassiques → **potentiel de reste**
- laisse traverser quelques charges → **conductance électrique**



La membrane comme élément de circuit

La membrane cellulaire est une bicouche lipidique avec des inclusions (protéines), et qui a certains propriétés électrophysiologiques :

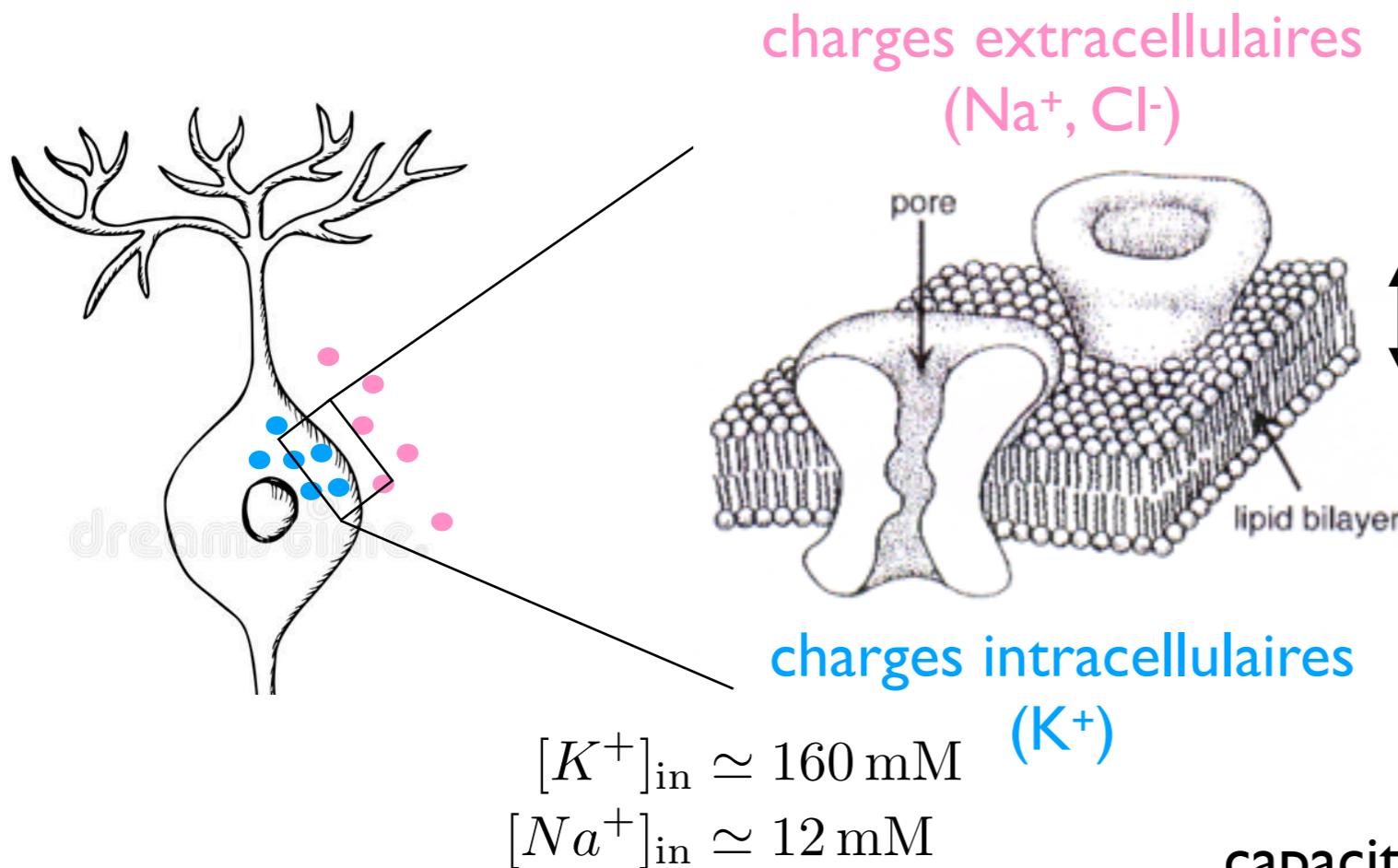
- sépare des charges extra- et intracellulaires → **capacitance**
- sémi-perméable aux ions potassiques → **potentiel de reste**
- laisse traverser quelques charges → **conductance électrique**



La membrane comme élément de circuit

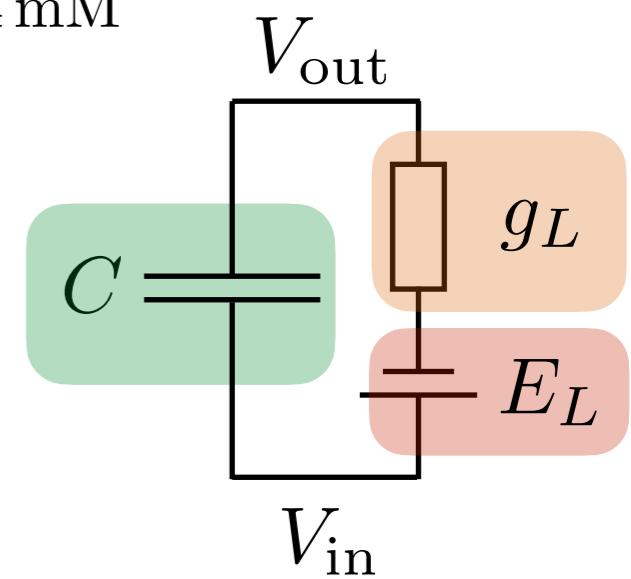
La membrane cellulaire est une bicouche lipidique avec des inclusions (protéines), et qui a certains propriétés électrophysiologiques :

- sépare des charges extra- et intracellulaires → **capacitance**
- sémi-perméable aux ions potassiques → **potentiel de reste**
- laisse traverser quelques charges → **conductance électrique**



$$[K^+]_{\text{out}} \simeq 4 \text{ mM}$$
$$[Na^+]_{\text{out}} \simeq 144 \text{ mM}$$

$$d \simeq 3 \text{ nm}$$



$$\text{capacité spécifique} = 1 \mu\text{F/cm}^2$$
$$\text{capacité totale} = \text{capacité spécifique} \times \text{surface}$$

Rappel physique

Les lois fondamentales décrivant un circuit électrique :

- **Loi d'Ohm** : Le courant circulant à travers une résistance est directement proportionnelle à la chute de tension à travers la résistance.

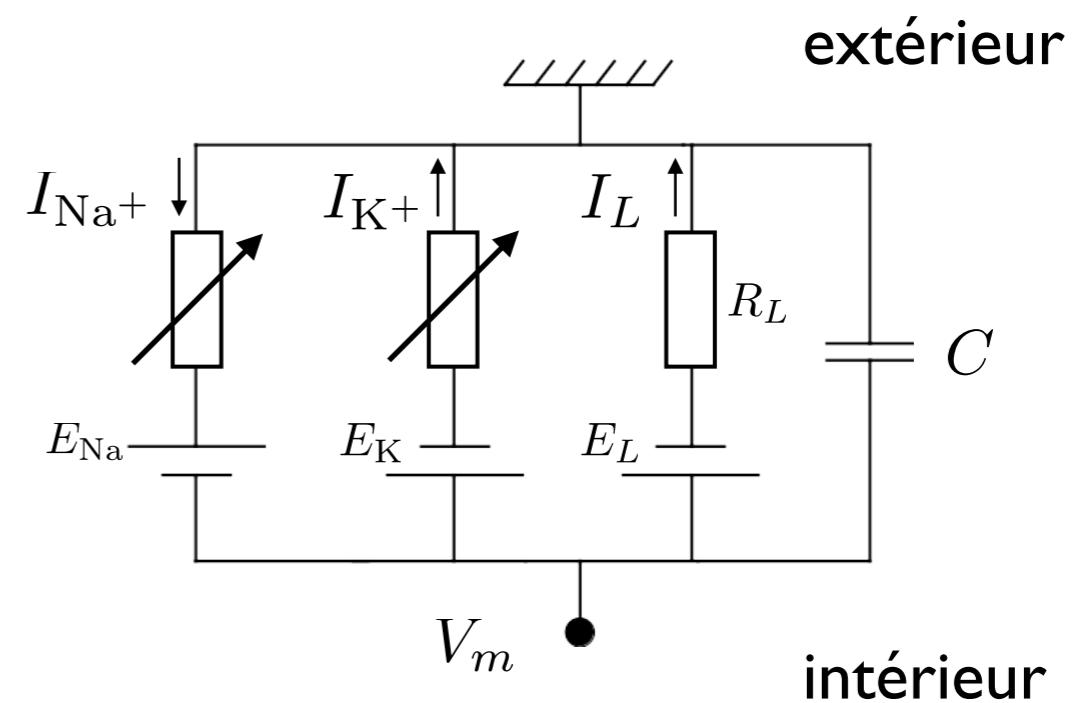
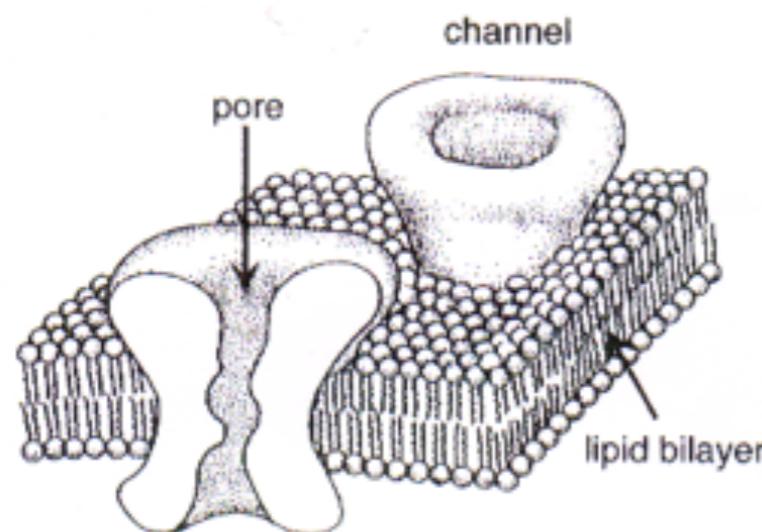
$$I = \frac{V}{R} \qquad R = \frac{1}{g}$$

- **Loi de Kirchhoff** : La somme des courants entrant dans un point est égale à la somme des courants sortants.

$$I_1 + I_2 + I_3 + \dots = 0$$

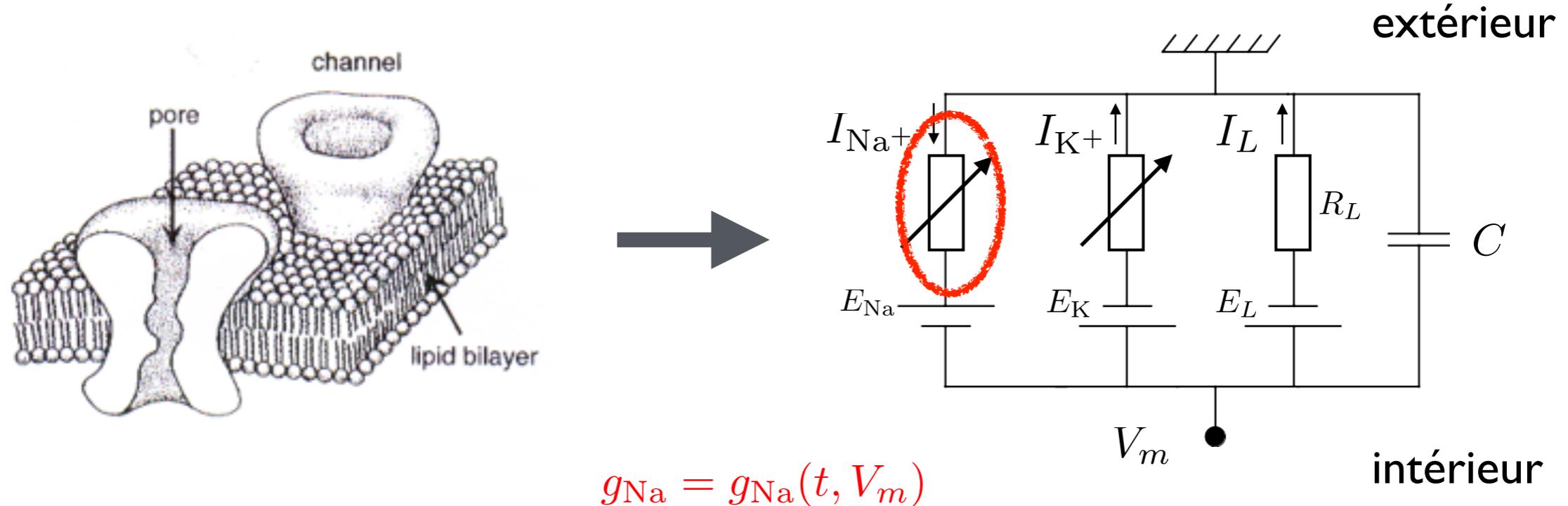
Propriétés actives de la membrane

- Le potentiel de membrane V_m varie en fonction de l'ouverture/fermeture des différents types de canaux ioniques.
- La membrane est “active” : Les conductances (l’ouverture) des canaux ioniques *varient en fonction du potentiel de la membrane!*



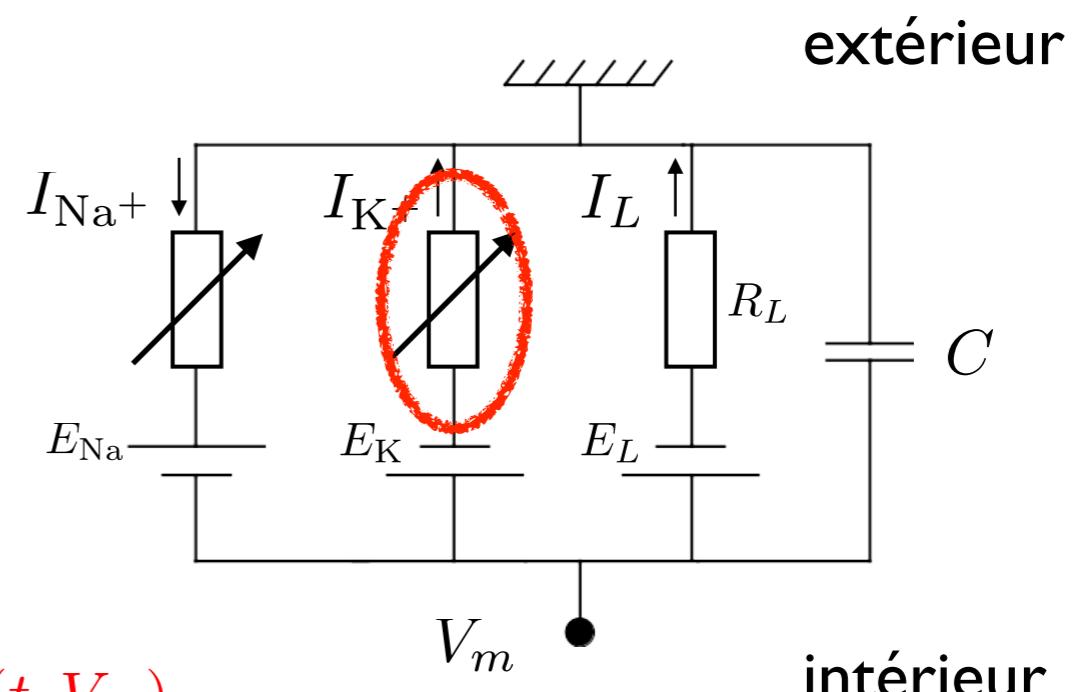
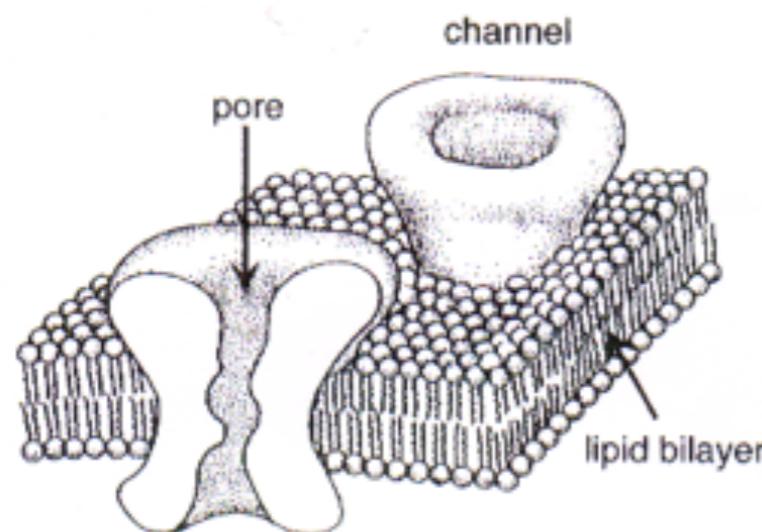
Propriétés actives de la membrane

- Le potentiel de membrane V_m varie en fonction de l'ouverture/fermeture des différents types de canaux ioniques.
- La membrane est “active” : Les conductances (l’ouverture) des canaux ioniques *varient en fonction du potentiel de la membrane!*



Propriétés actives de la membrane

- Le potentiel de membrane V_m varie en fonction de l'ouverture/fermeture des différents types de canaux ioniques.
- La membrane est “active” : Les conductances (l’ouverture) des canaux ioniques *varient en fonction du potentiel de la membrane!*

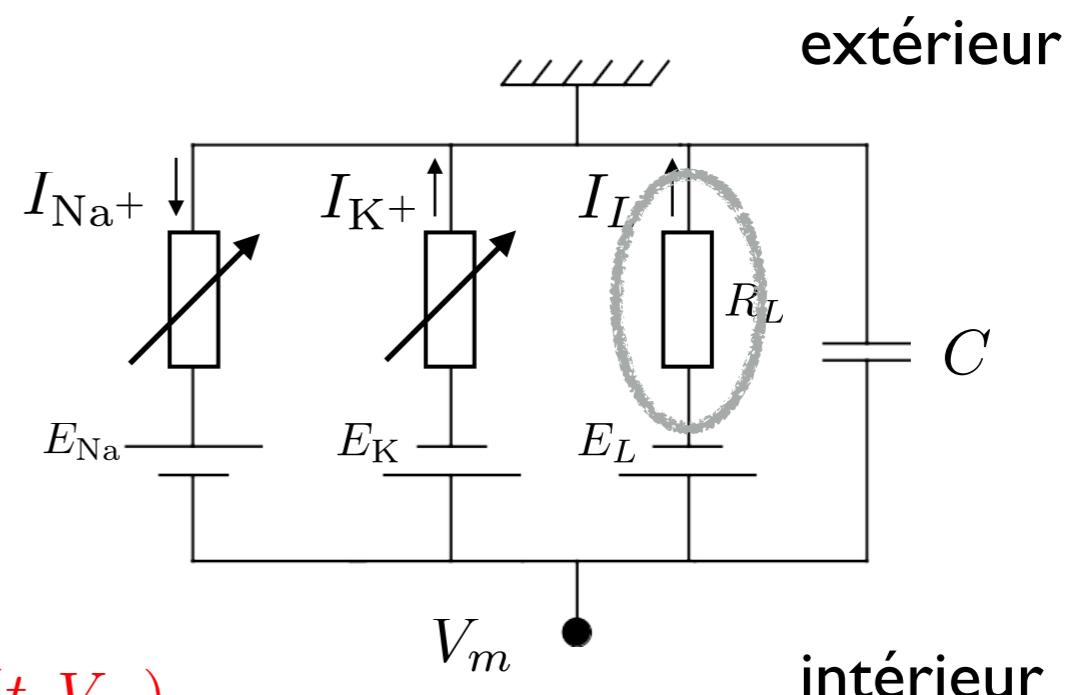
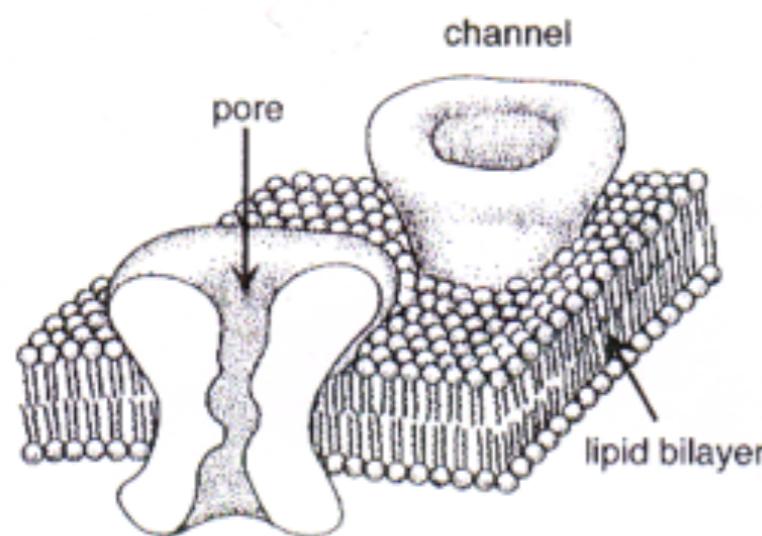


$$g_{Na} = g_{Na}(t, V_m)$$

$$g_K = g_K(t, V_m)$$

Propriétés actives de la membrane

- Le potentiel de membrane V_m varie en fonction de l'ouverture/fermeture des différents types de canaux ioniques.
- La membrane est “active” : Les conductances (l’ouverture) des canaux ioniques *varient en fonction du potentiel de la membrane!*

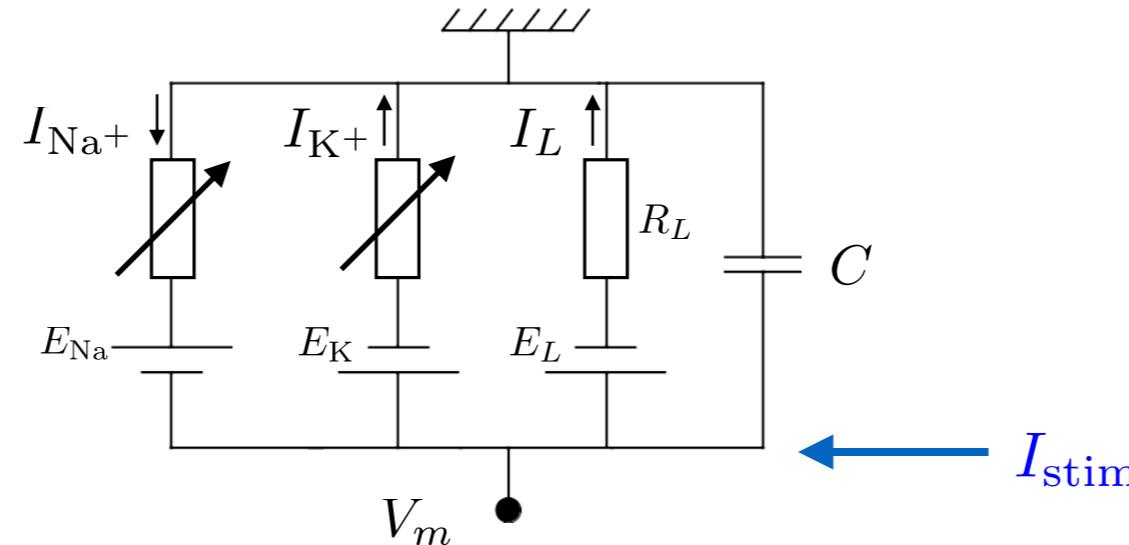


$$g_{\text{Na}} = g_{\text{Na}}(t, V_m)$$

$$g_{\text{K}} = g_{\text{K}}(t, V_m)$$

$$g_L = 1/R_L = \text{const.}$$

Hodgkin–Huxley : équation du potentiel de membrane



■ Loi de Kirchhoff : $I_C + I_L + I_{\text{Na}^+} + I_K^+ - I_{\text{stim}} = 0$

■ Loi d'Ohm : $I_X = \frac{\Delta V}{R} = g_X(V - V_{\text{reversion},X}) \quad X = L, \text{Na}^+, \text{K}^+$

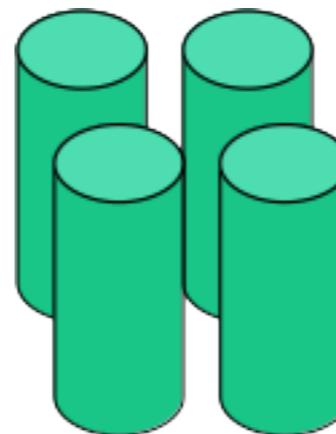
■ Courant capacitif : $I_C = C \frac{dV}{dt}$ équation d'évolution du potentiel

→
$$C \frac{dV}{dt} = g_L(E_L - V) + g_{\text{Na}}(E_{\text{Na}} - V) + g_K(E_K - V) + I_{\text{stim}}$$

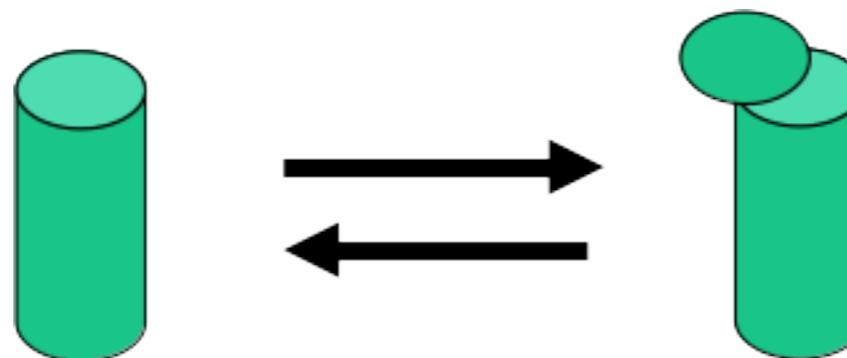
Modèle de Hodgkin-Huxley : *description détaillée* de la dynamique de g_{Na} , g_K

Hodgkin–Huxley : le canal potassique

- 4 sous-unités similaires



- chaque unité peut être “ouverte” ou “fermée”



- le canal est “ouvert” seulement si toutes les sous-unités sont “ouvertes”

Hodgkin–Huxley : le canal potassique

- probabilité qu'une sous-unité soit “ouverte” : $n(t)$
- probabilité que le canal soit “ouvert” : $n(t)^4$
- conductance maximale (tous les canaux sont ouverts) : \bar{g}_K
- conductance K^+ : $g_K(t) = \bar{g}_K n(t)^4$

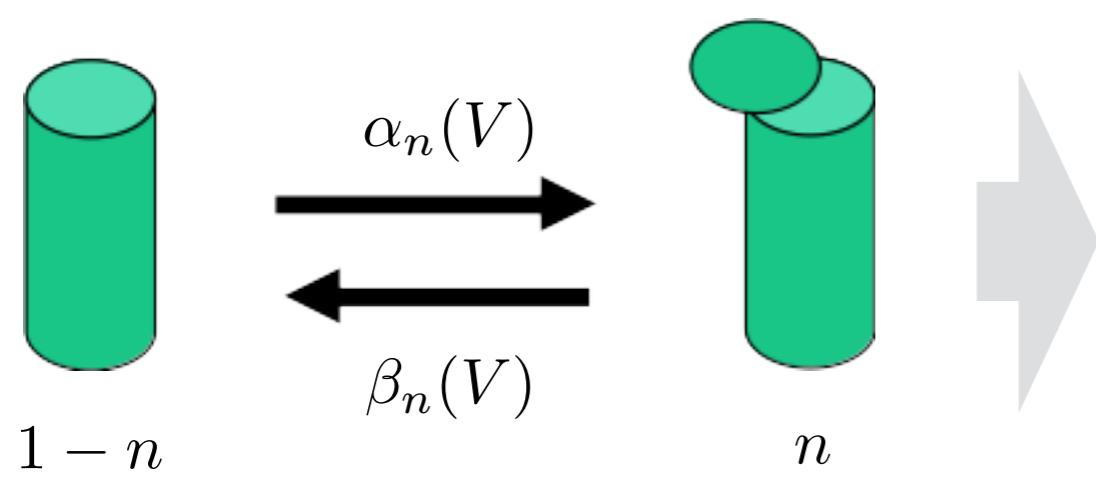
$$C \frac{dV}{dt} = g_L(E_L - V) + g_{Na}(E_{Na} - V) + g_K(E_K - V) + I_{stim}$$



$$C \frac{dV}{dt} = g_L(E_L - V) + g_{Na}(E_{Na} - V) + \bar{g}_K n(t)^4 (E_K - V) + I_{stim}$$

Hodgkin–Huxley : le canal potassique

Modèle de transition d'état en fonction du potentiel



équation dynamique :

$$\tau_n \frac{dn}{dt} = n_\infty - n$$

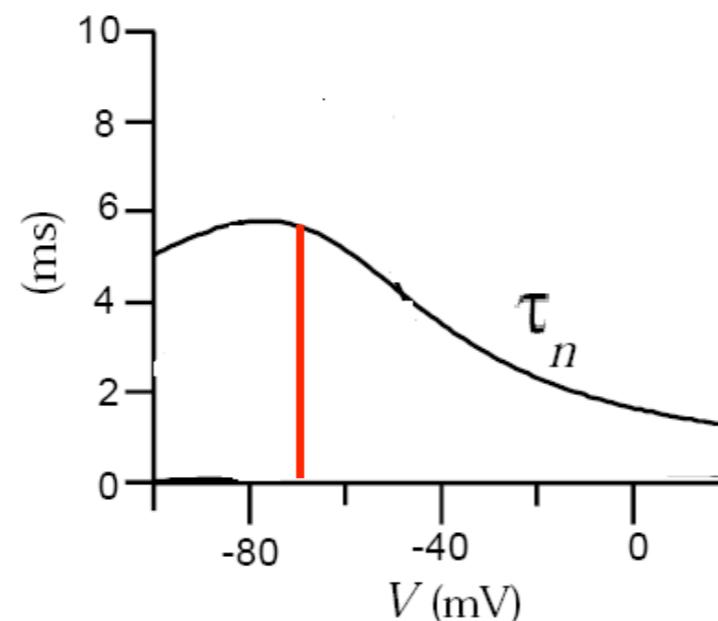
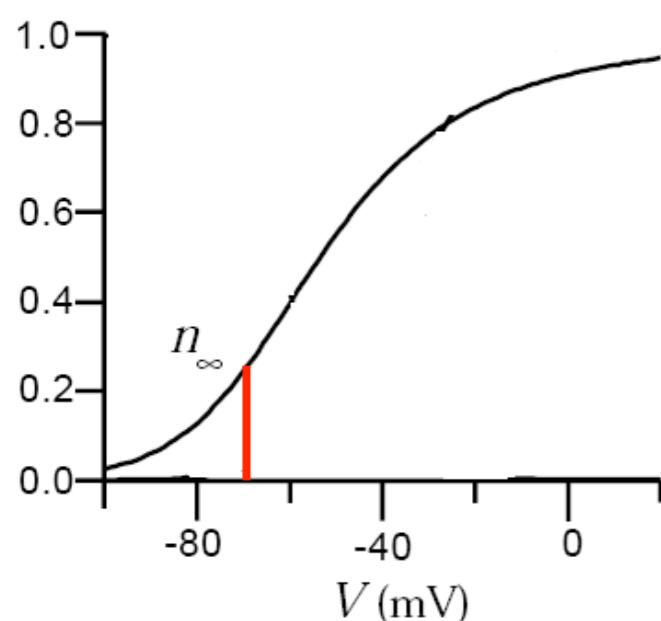
“constante” de temps :

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

valeur asymptotique :

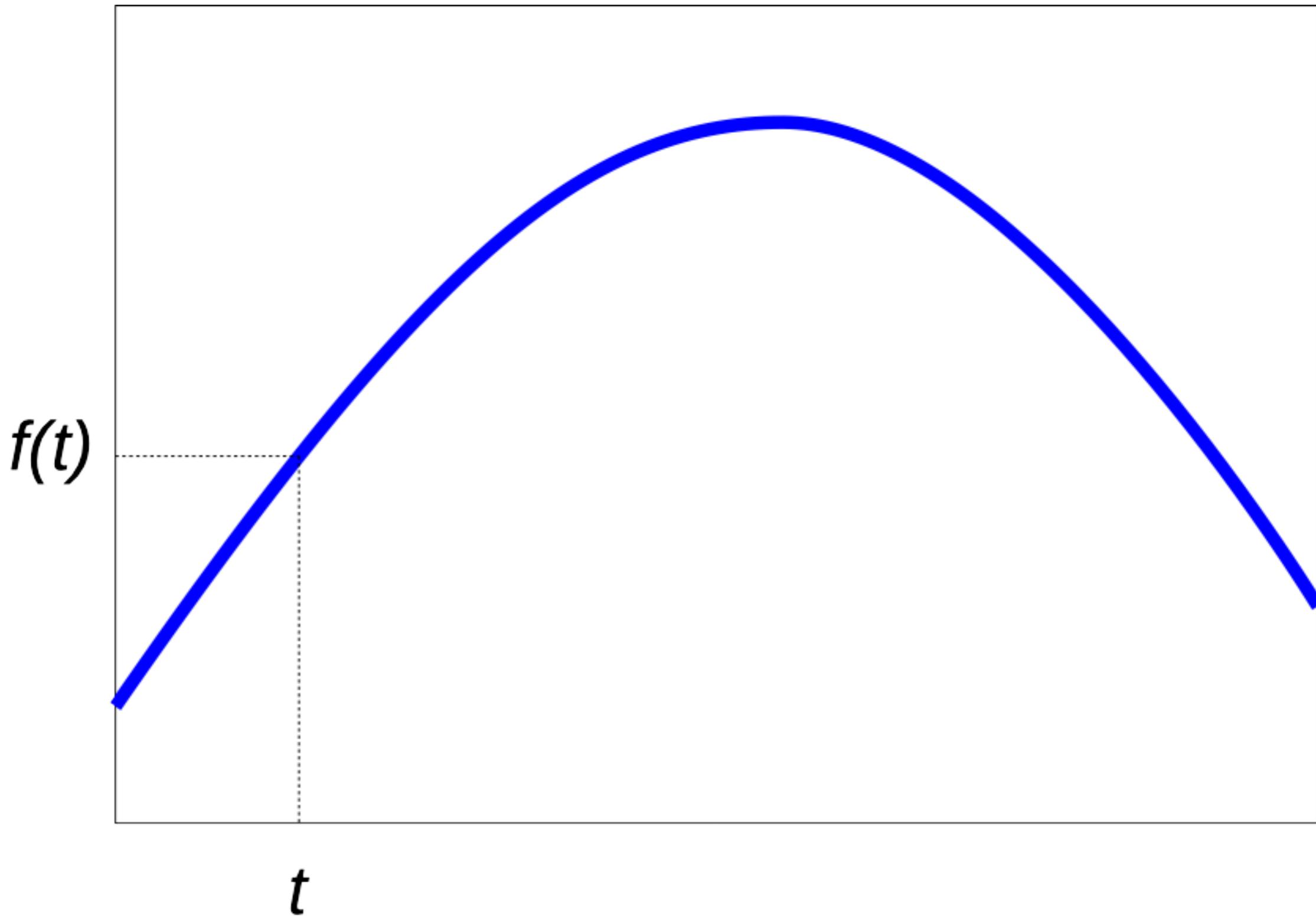
$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

dépendant de $V(t)$!

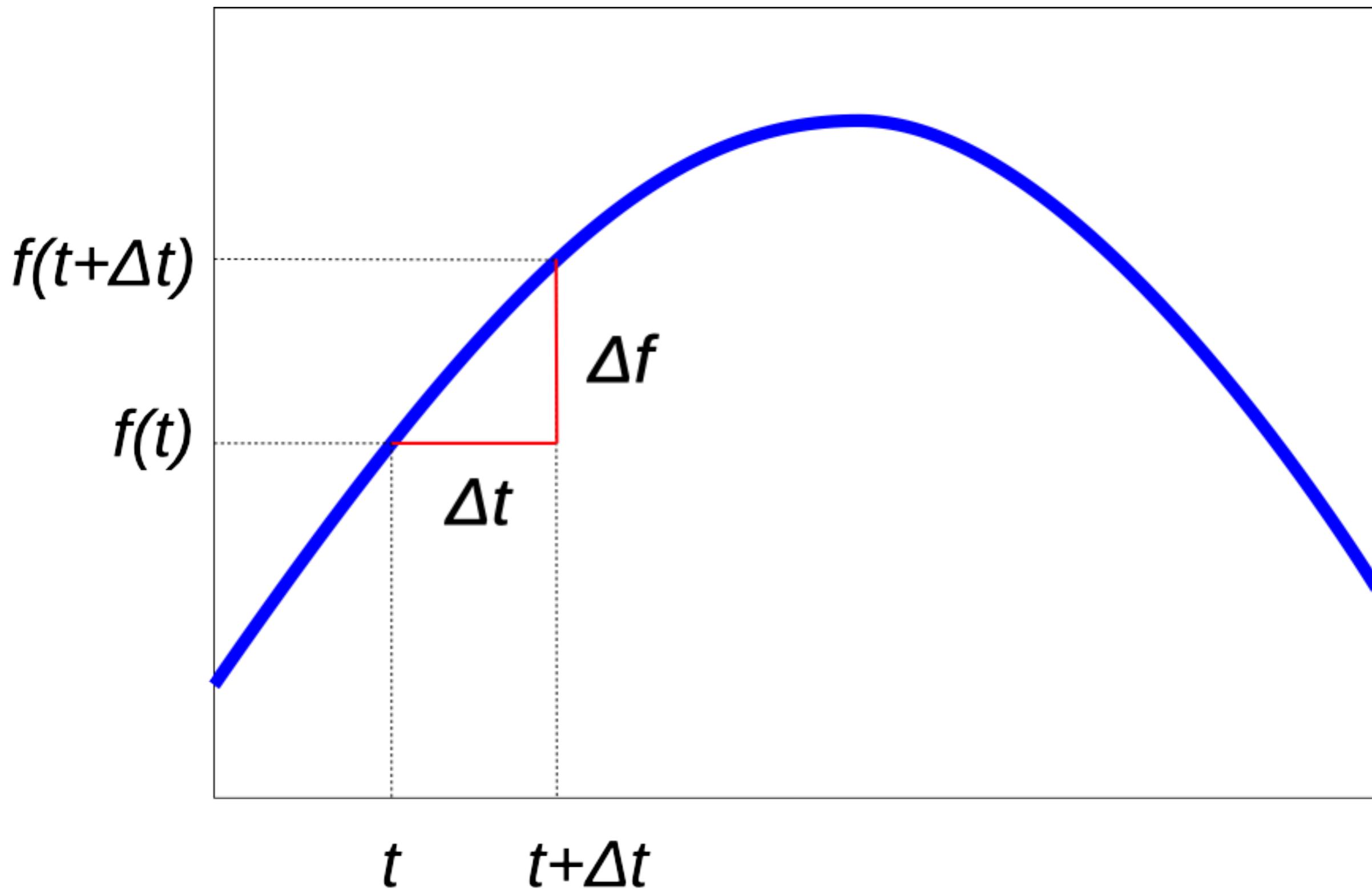


Le canal potassique est
fermé au repos.

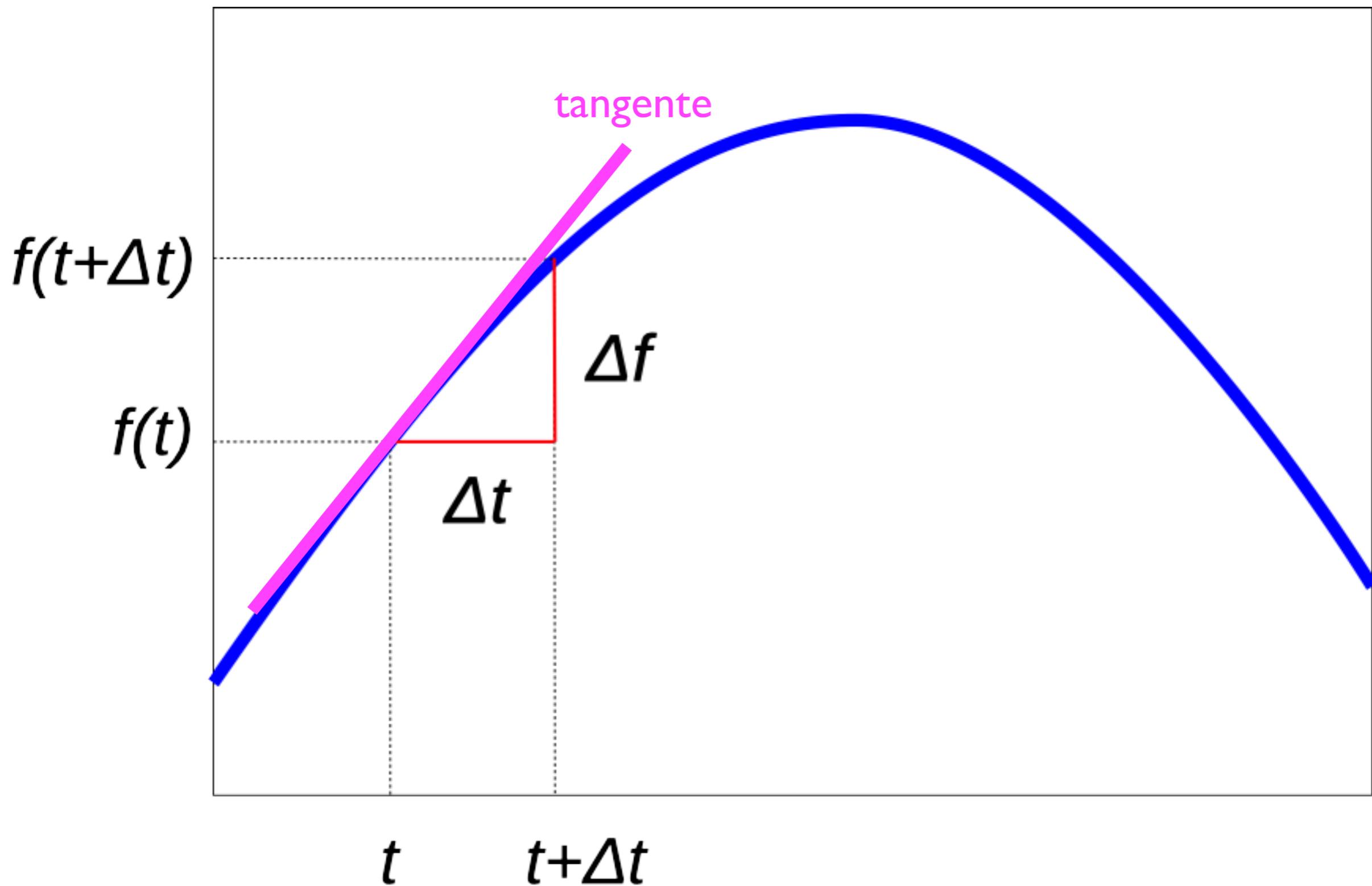
Rappel mathématique : la dérivé temporelle



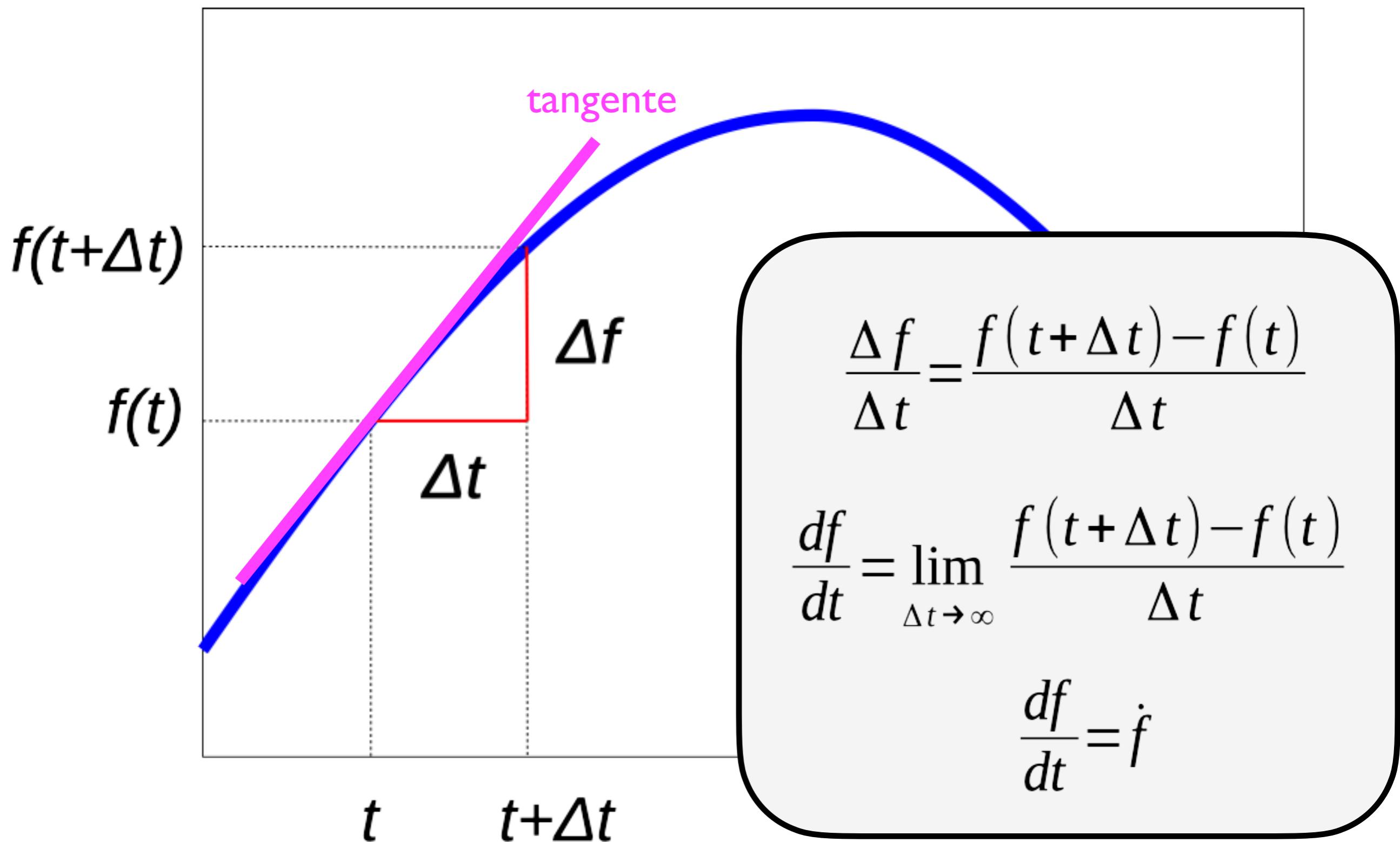
Rappel mathématique : la dérivé temporelle



Rappel mathématique : la dérivé temporelle

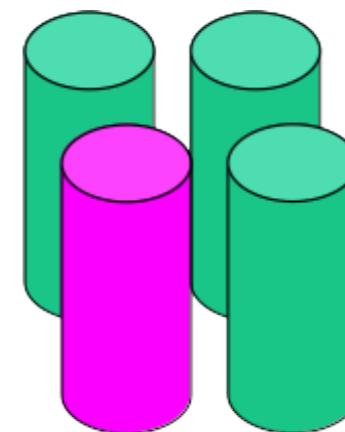


Rappel mathématique : la dérivé temporelle

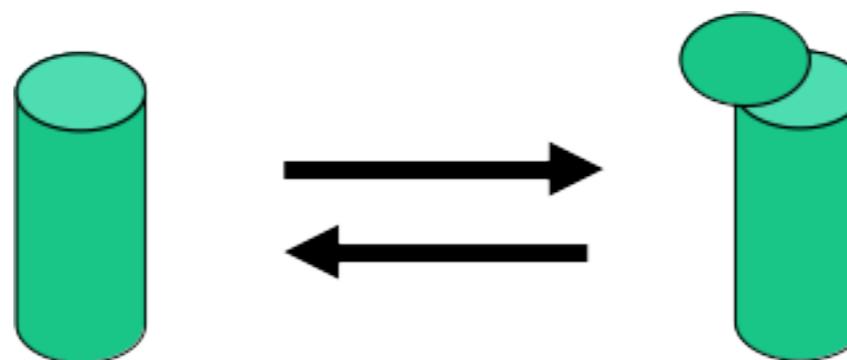


Hodgkin–Huxley : le canal sodique

- 3 sous-unités similaires “rapides” et 1 sous-unité “lente”



- chaque unité peut être “ouverte” ou “fermée”



- le canal est “ouvert” seulement si toutes les sous-unités sont “ouvertes”, et “fermé” sinon

Hodgkin–Huxley : le canal sodique

- probabilité qu'une sous-unité “rapide” soit “ouverte” : $m(t)$
- probabilité qu'une sous-unité “lente” soit “ouverte” : $h(t)$
- probabilité que le canal soit “ouverte” : $m(t)^3 h(t)$
- conductance maximale (tous les canaux sont ouverts) : \bar{g}_{Na}
- conductance K^+ : $g_{\text{Na}}(t) = \bar{g}_{\text{Na}} m(t)^3 h(t)$

$$C \frac{dV}{dt} = g_L(E_L - V) + \bar{g}_{\text{Na}} m(t)^3 h(t)(E_{\text{Na}} - V) + \bar{g}_{\text{K}} n(t)^4 (E_{\text{K}} - V) + I_{\text{stim}}$$

Hodgkin–Huxley : le canal sodique

dynamique de la sous-unité “rapide”

$$\tau_m \frac{dm}{dt} = m_\infty - m$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

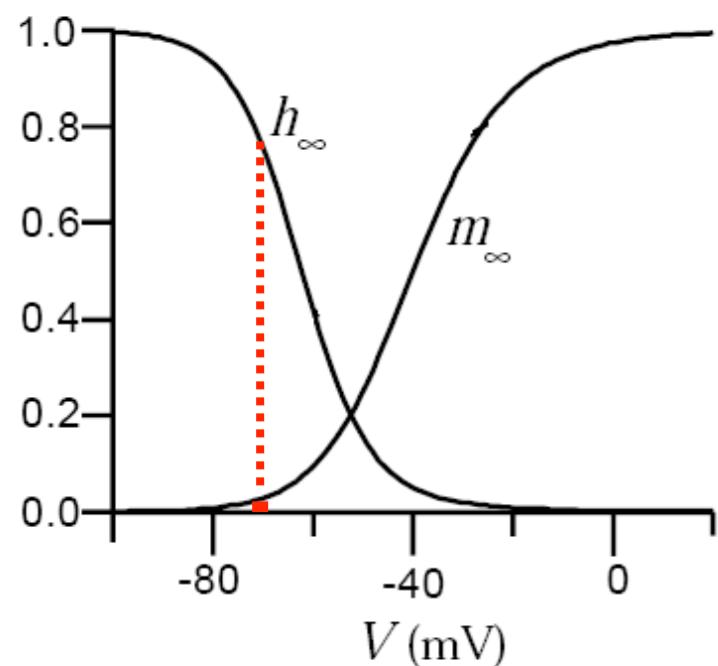
dynamique de la sous-unité “lente”

$$\tau_h \frac{dh}{dt} = h_\infty - h$$

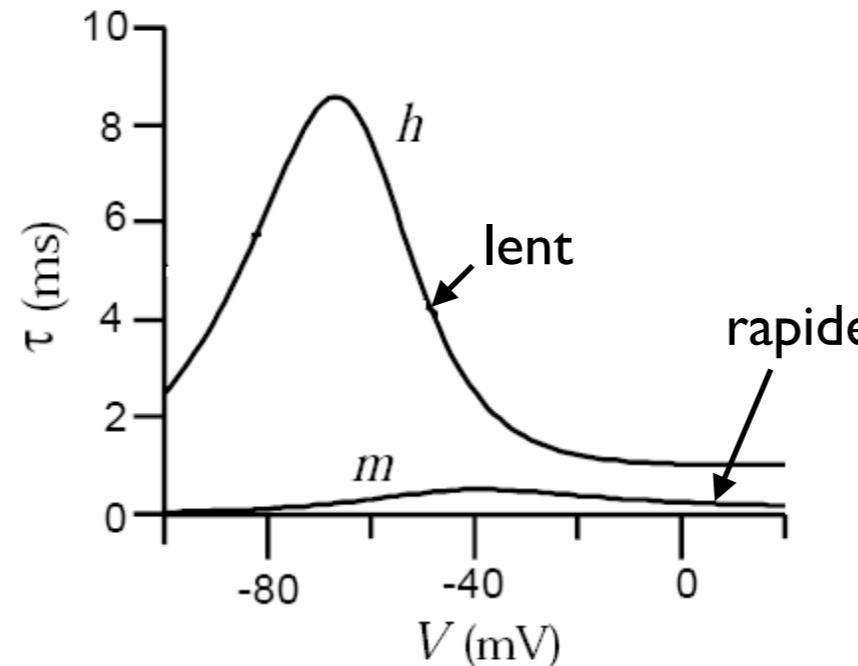
$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$

valeurs asymptotiques



constants de temps



au potentiel de repos :

- la sous-unité “rapide” est fermée
- la sous-unité “lente” est ouverte
- le canal sodique est fermé

Les équations complètes du modèle Hodgkin–Huxley

$$C \frac{dV}{dt} = g_L(E_L - V) + \bar{g}_{\text{Na}} m(t)^3 h(t)(E_{\text{Na}} - V) + \bar{g}_{\text{K}} n(t)^4 (E_{\text{K}} - V) + I_{\text{stim}}$$

$$\tau_n \frac{dn}{dt} = n_\infty - n$$

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$\tau_m \frac{dm}{dt} = m_\infty - m$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\tau_h \frac{dh}{dt} = h_\infty - h$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$

Les équations complètes du modèle Hodgkin–Huxley

$$C \frac{dV}{dt} = g_L(E_L - V) + \bar{g}_{\text{Na}} m(t)^3 h(t)(E_{\text{Na}} - V) + \bar{g}_{\text{K}} n(t)^4 (E_{\text{K}} - V) + I_{\text{stim}}$$

$$\tau_n \frac{dn}{dt} = n_\infty - n$$

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$\tau_m \frac{dm}{dt} = m_\infty - m$$

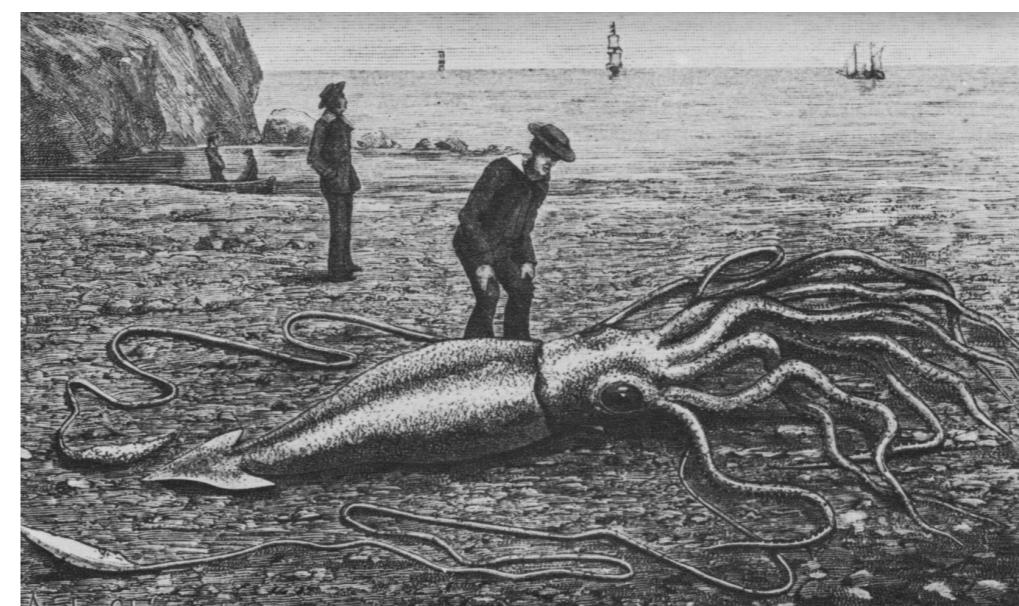
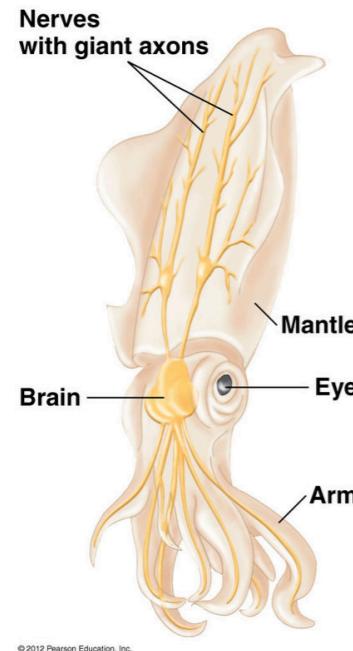
$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\tau_h \frac{dh}{dt} = h_\infty - h$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$



Les équations complètes du modèle Hodgkin–Huxley

$$C \frac{dV}{dt} = g_L(E_L - V) + \bar{g}_{\text{Na}} m(t)^3 h(t)(E_{\text{Na}} - V) + \bar{g}_{\text{K}} n(t)^4 (E_{\text{K}} - V) + I_{\text{stim}}$$

$$\tau_n \frac{dn}{dt} = n_\infty - n$$

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$\tau_m \frac{dm}{dt} = m_\infty - m$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\tau_h \frac{dh}{dt} = h_\infty - h$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$

Taux de réaction (paramètres identifiés pour l'axon du calamar géant) :

$$\alpha_n(V) = \frac{(0.1 - 0.01V)}{e^{1-0.1V} - 1}$$

$$\beta_n(V) = 0.125 e^{-\frac{V}{80}}$$

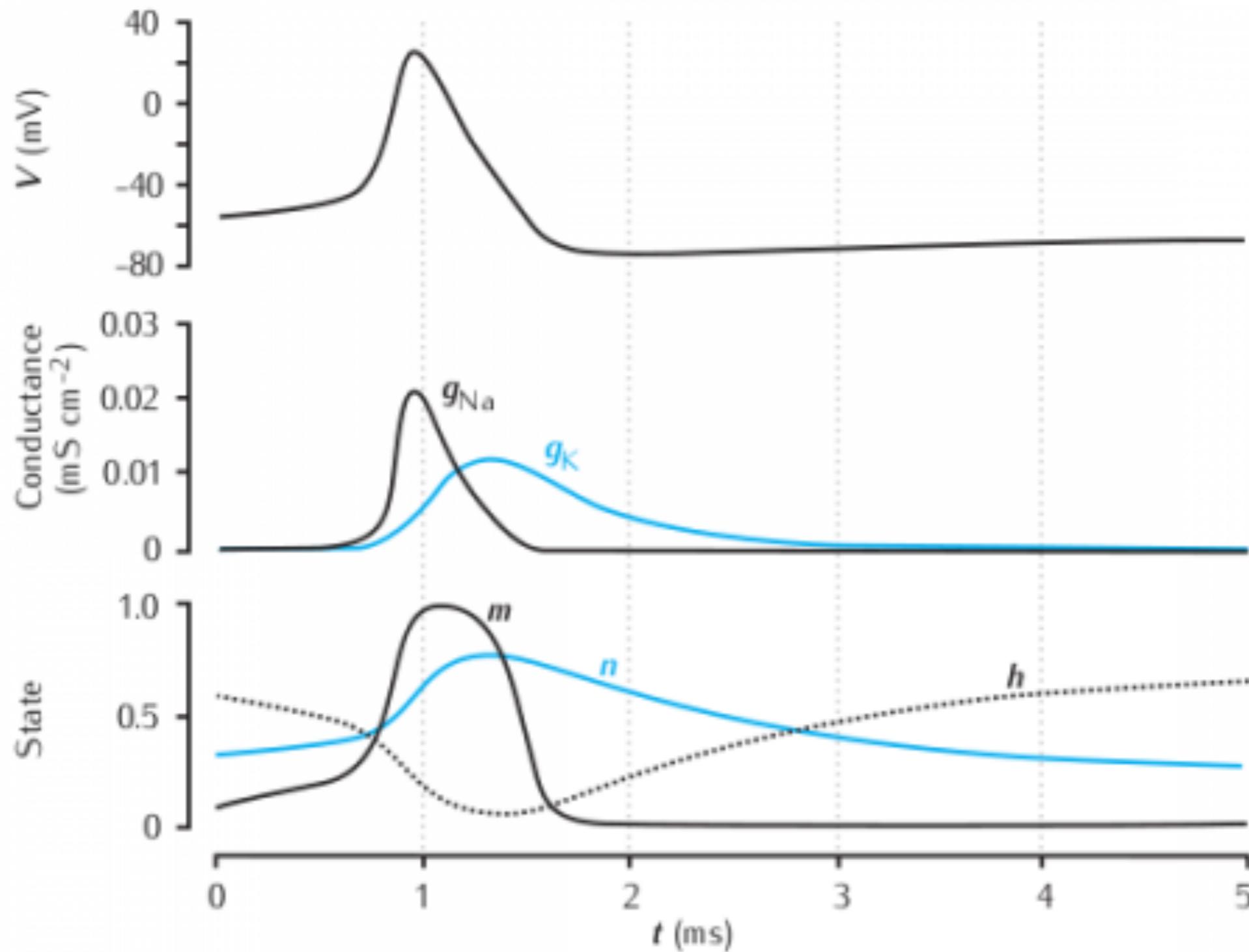
$$\alpha_m(V) = \frac{(2.5 - 0.1V)}{e^{2.5-0.1V} - 1}$$

$$\beta_m(V) = 4 e^{-\frac{V}{18}}$$

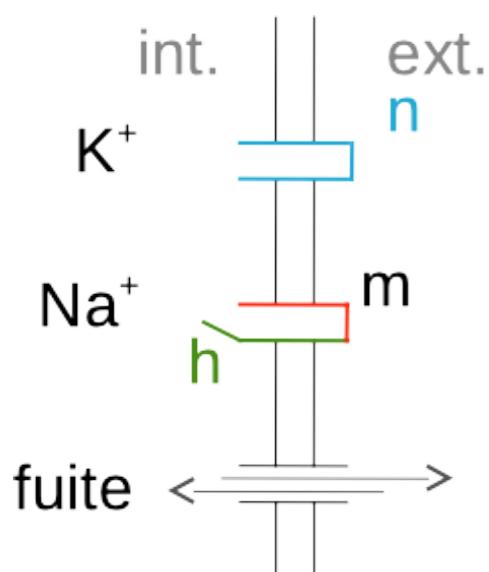
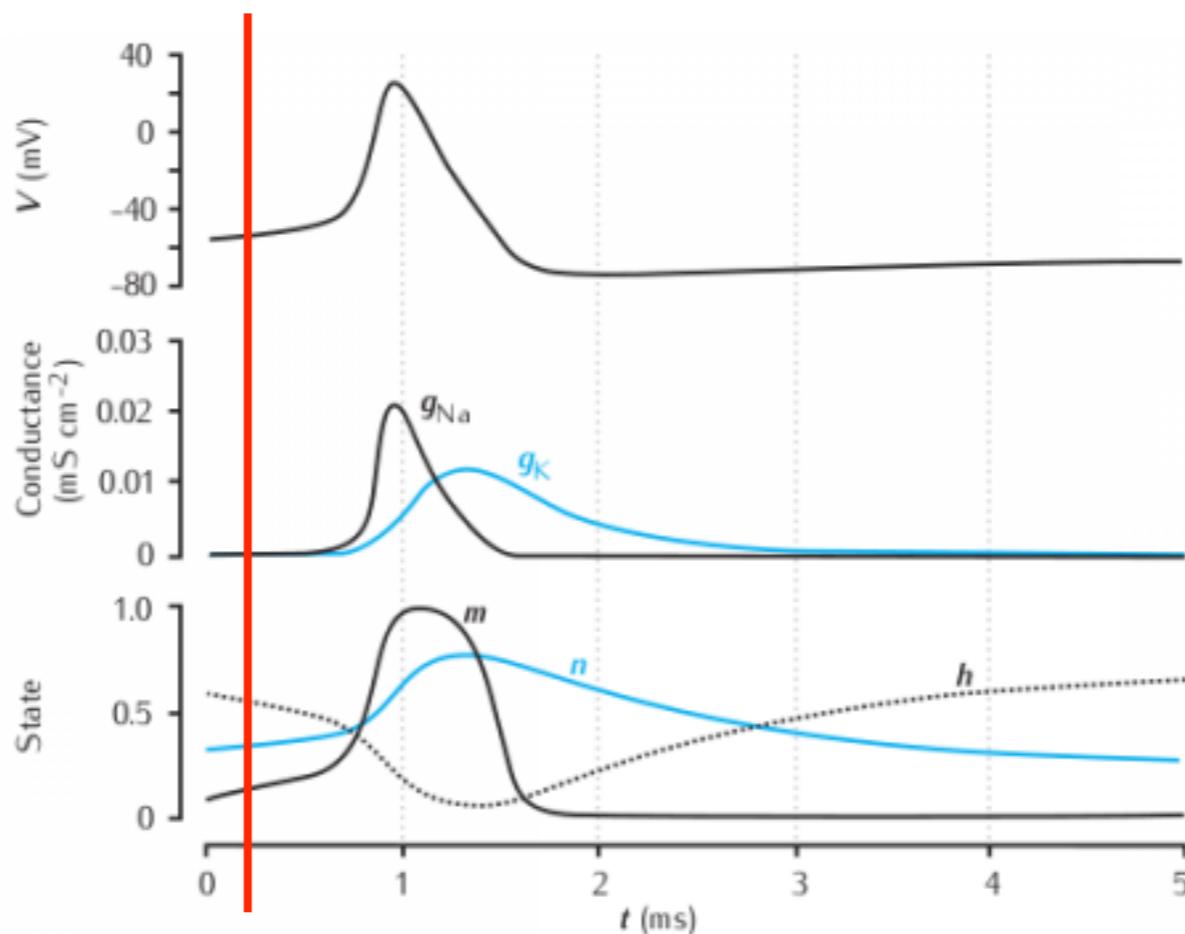
$$\alpha_h(V) = 0.07 e^{-\frac{V}{20}}$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{e^{3-0.1V} + 1}$$

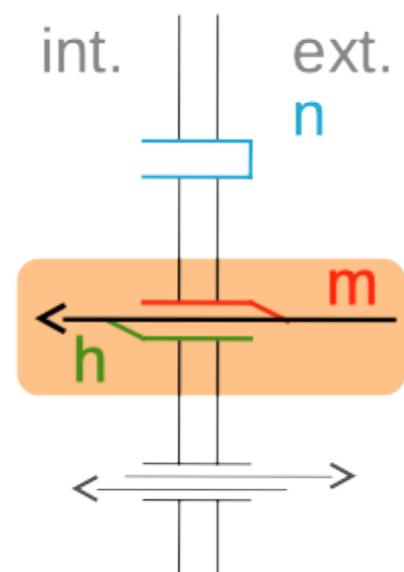
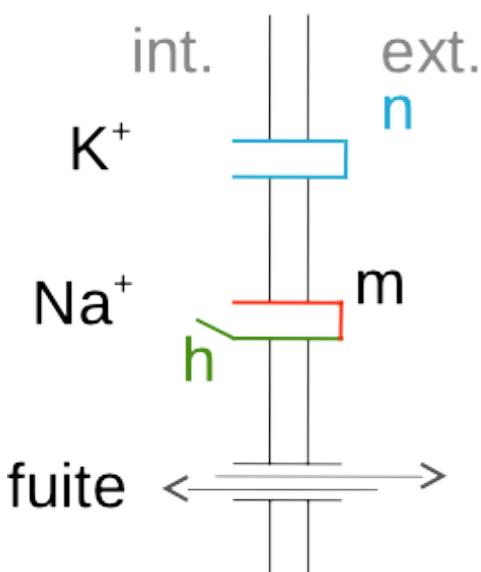
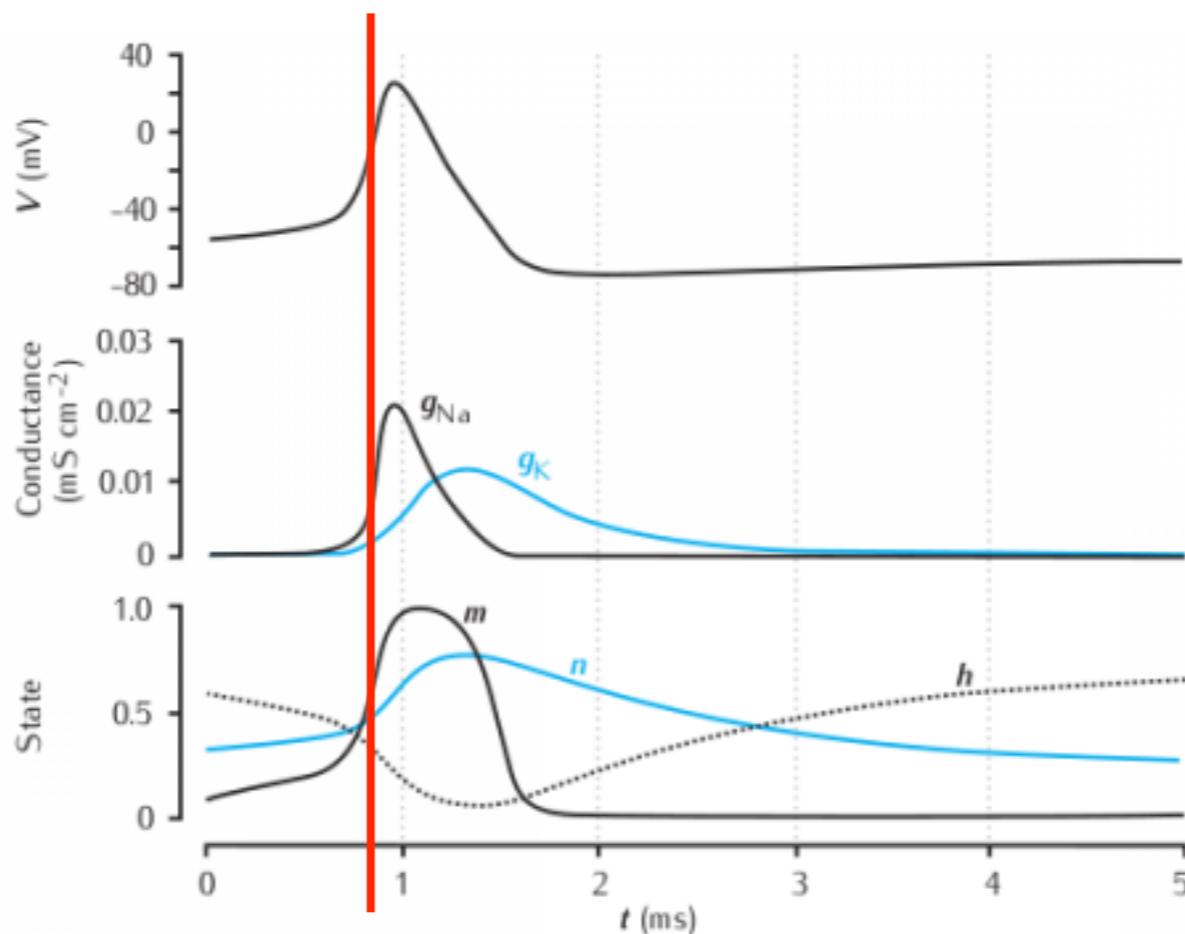
Modèle Hodgkin–Huxley : le potentiel d'action



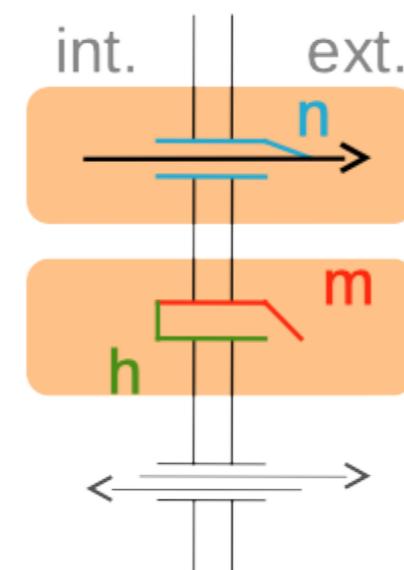
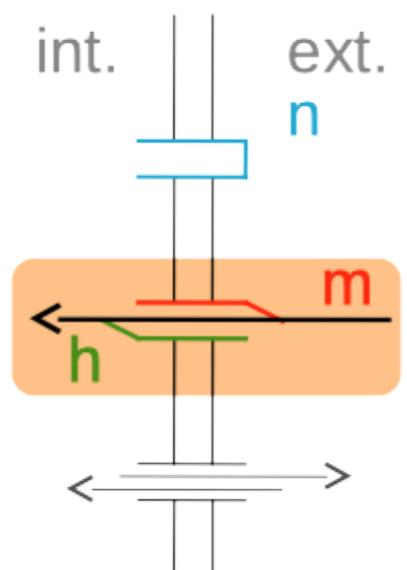
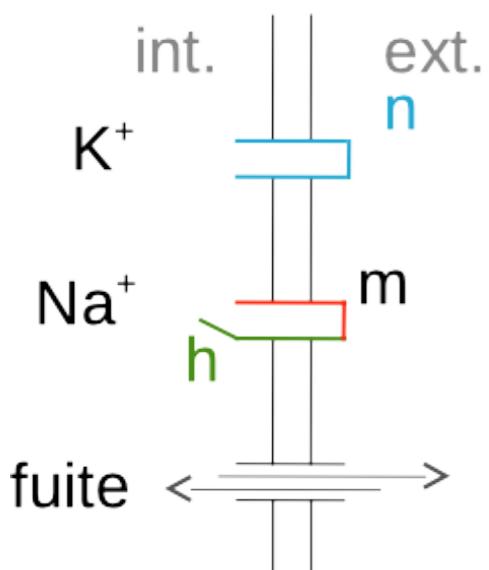
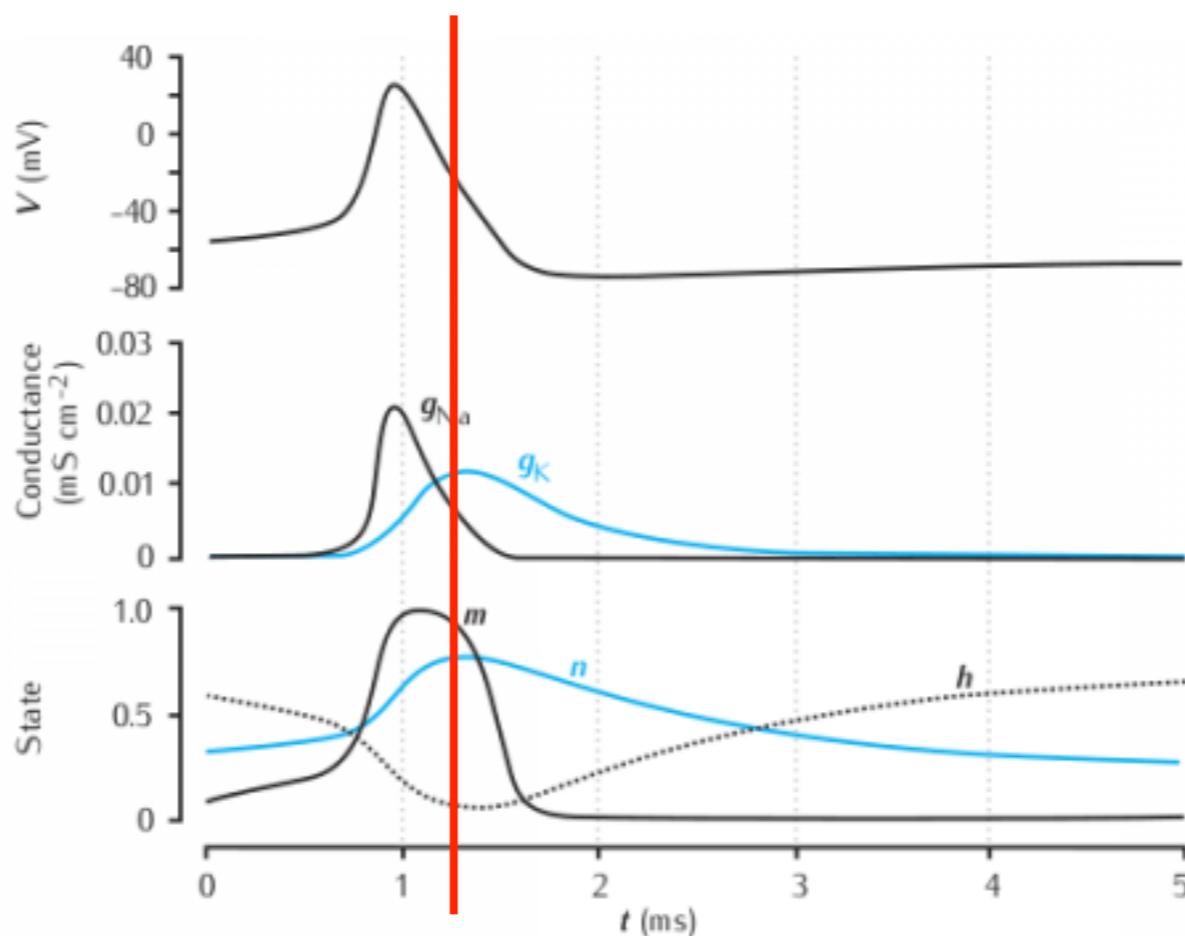
Modèle Hodgkin–Huxley : le potentiel d'action



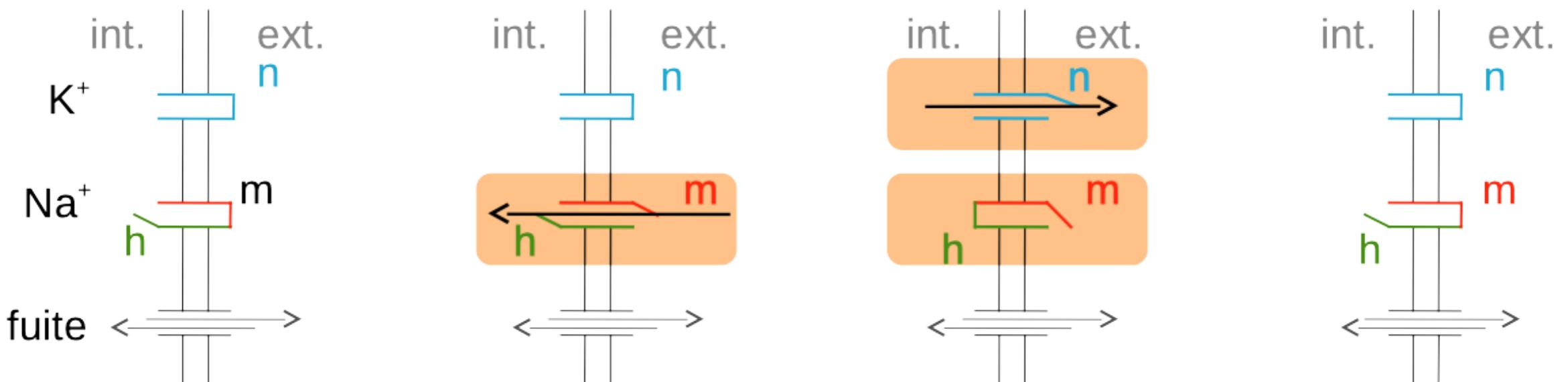
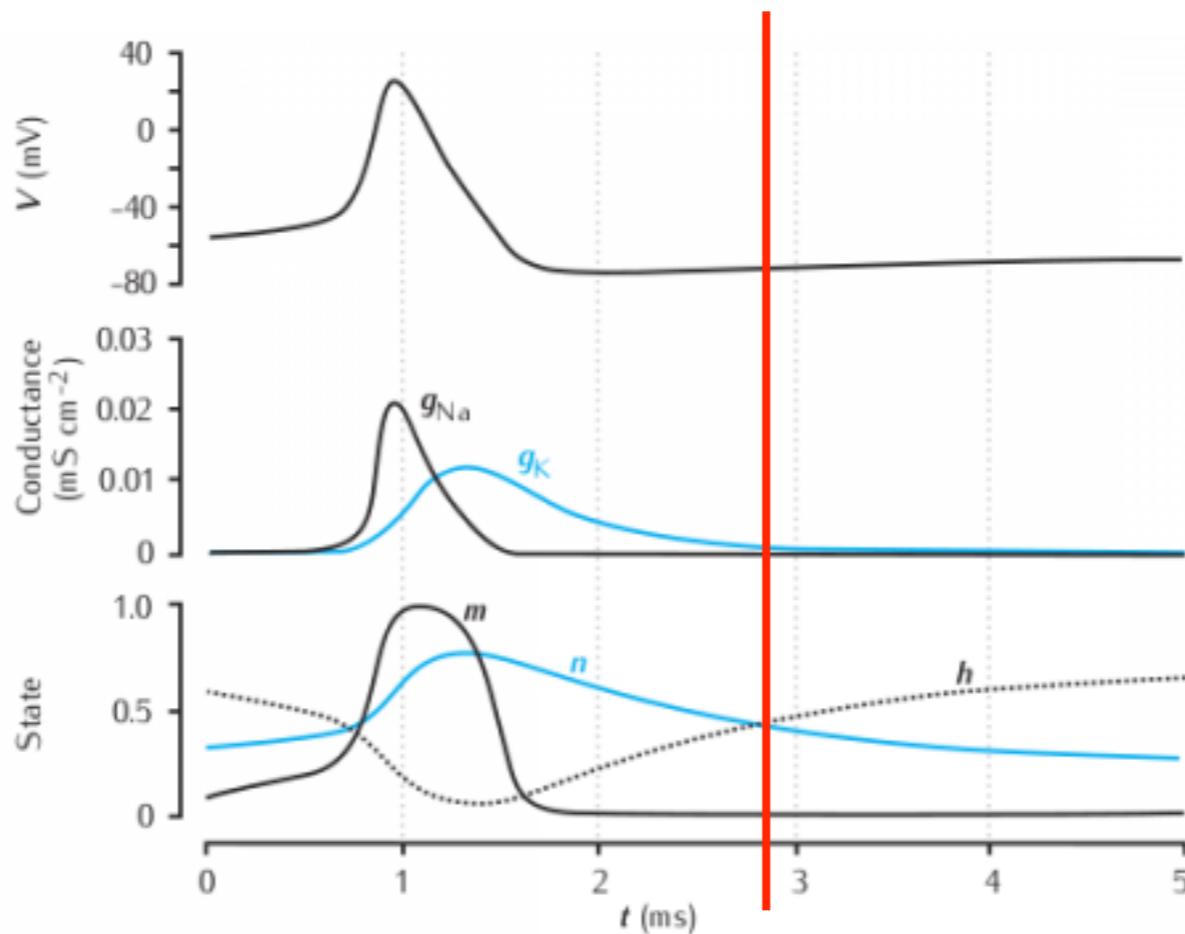
Modèle Hodgkin–Huxley : le potentiel d'action



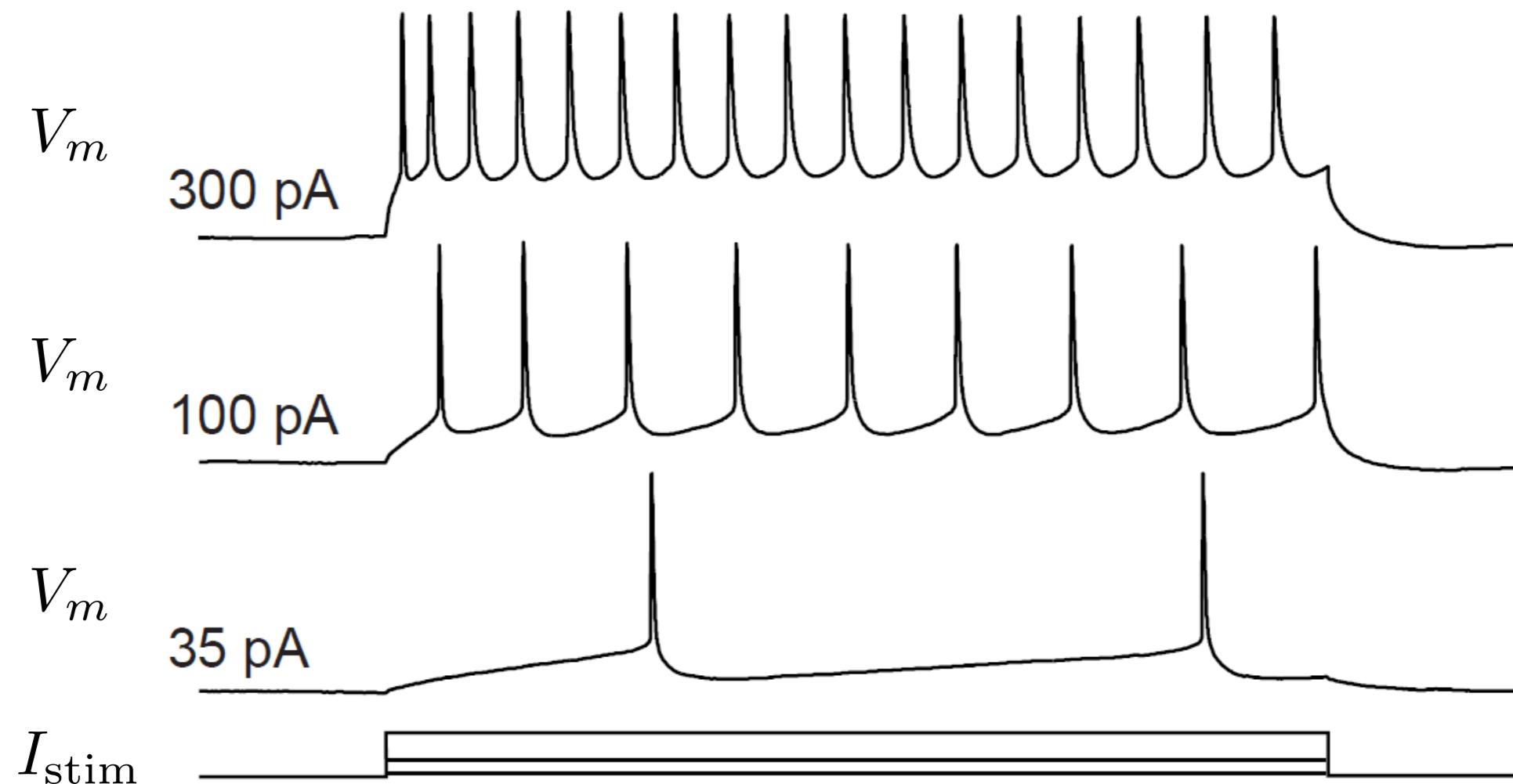
Modèle Hodgkin–Huxley : le potentiel d'action



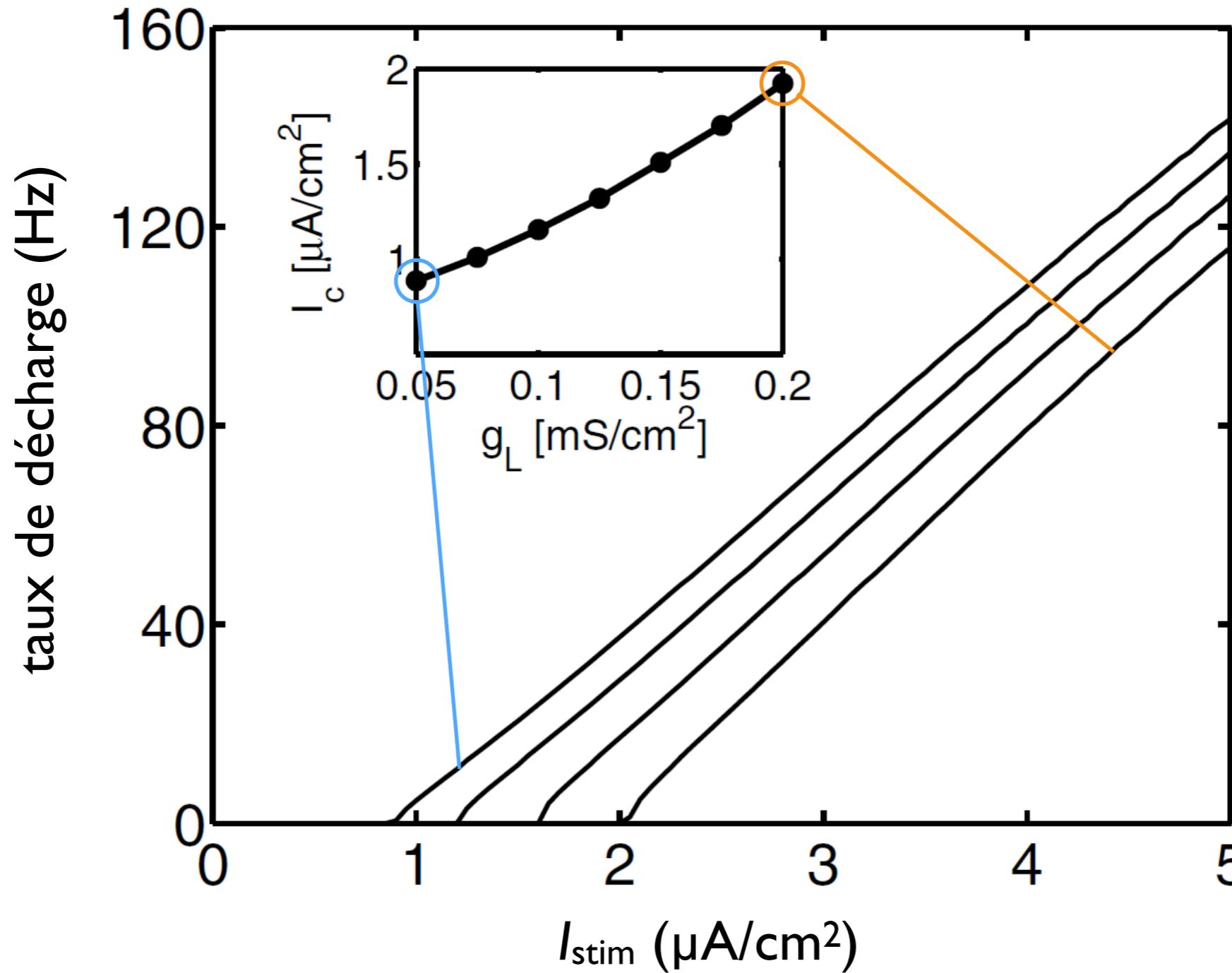
Modèle Hodgkin–Huxley : le potentiel d'action



Modèle Hodgkin–Huxley : injection de courant



Modèle Hodgkin–Huxley : courbe f–I



Comment expliquer la variation des α , β avec le potentiel ?

- Changement des probabilités d'ouverture avec le potentiel
→ effet électrique !
- Hypothèse : déplacement de charges dans la membrane en réponse à une modification du champ électrique, ce déplacement modifiant la structure des canaux ioniques.
- Hodgkin & Huxley: ~ 4.5 charges élémentaires par sous-unité n
→ correspondance étonnante avec l'estimation de 12-14 charges par canal potassique à partir de la structure du canal déterminée par rayons X

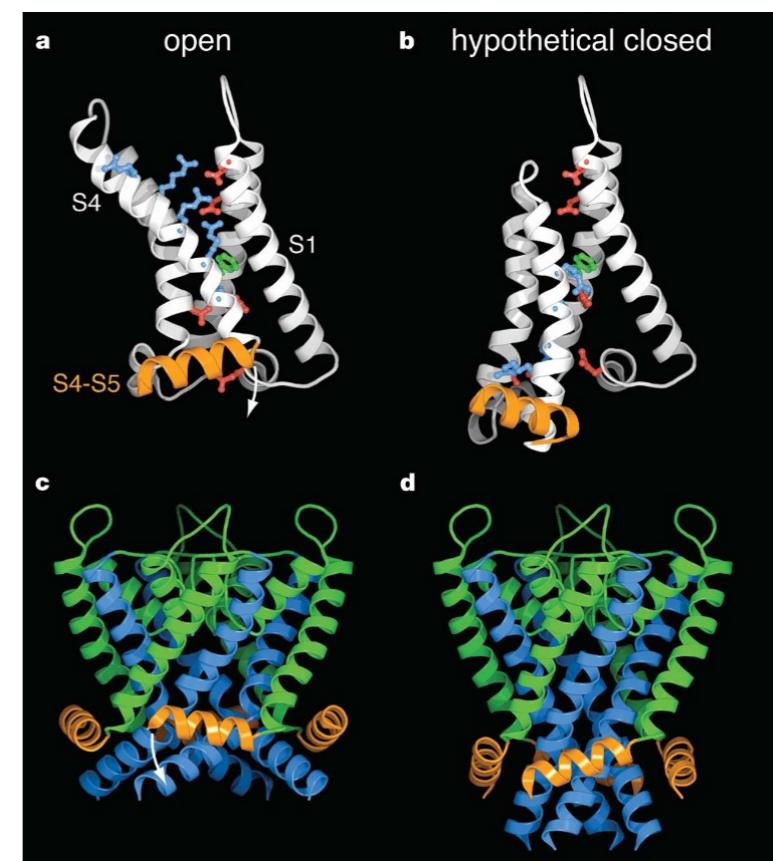
nature

Vol 450 | 15 November 2007 | doi:10.1038/nature06265

ARTICLES

Atomic structure of a voltage-dependent K⁺ channel in a lipid membrane-like environment

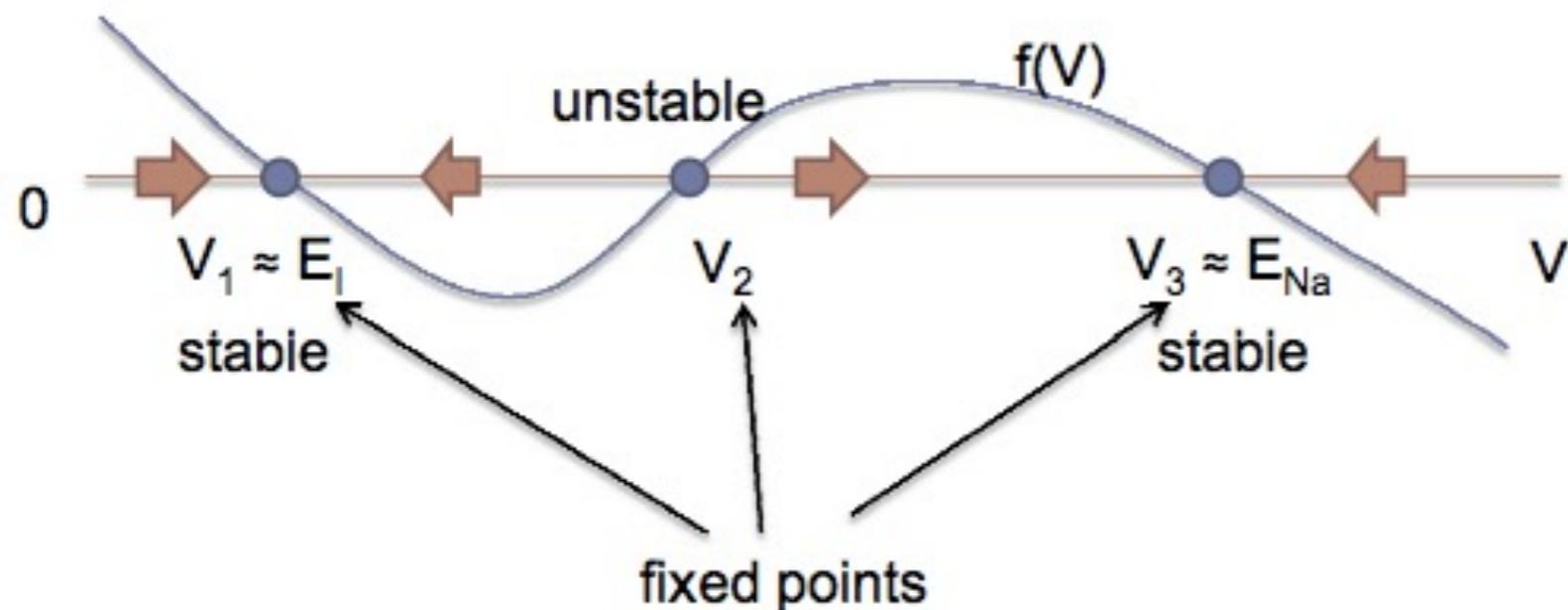
Stephen B. Long¹†, Xiao Tao¹, Ernest B. Campbell¹ & Roderick MacKinnon¹



The seuil de déclenchement de potential d'action

- Pour la dynamique sous-seuil, on peut
 1. négliger la dynamique du canal K^+ ($n=0$)
(le canal est fermé et s'active seulement après le déclenchement du PA)
 2. négliger la dynamique d'inactivation du canal Na^+ ($h=\text{const.}$)
(cette sous-unité répond beaucoup plus lentement)
 3. considérer l'activation du canal Na^+ ($m=m_\infty$) comme étant instantanée
(beaucoup plus rapide que tous les autres temps caractéristiques)

$$C \frac{dV}{dt} = g_l(E_l - V) + \bar{g}_{Na} m_\infty^3(V)(E_{Na} - V) = f(V)$$



$V < V_2$: V tend vers E_l
 $V > V_2$: V tend vers E_{Na}

V_2 est le seuil de déclenchement de PA !