

Chap. D : Cables et Compartiments

Plan

I. Introduction

II. La structure dendritique

II.1 Caractéristiques morphologiques

II.2 Propriétés électrophysiologiques

II.3 Les contacts synaptiques

III. L'équation des cables pour des membranes dendritiques hors équilibre

III.1 Caractéristique courant-tension de la membrane

III.2 Etablissement de l'équation des cables neuronaux

III.2.1 La loi de Kirchhoff

III.2.2 La loi d'Ohm

IV. L'équation des cables dans le cas passif et les paramètres électriques en fonction des dimensions des branches

IV.1 Le transport passif dans le cas de faibles stimulations

IV.2 La résistance passive R_m transmembranaire

IV.3 La capacitance C_m

IV.4 La résistance axiale (ou longitudinale) R_a

IV.5 La constante de temps transmembranaire τ_m

IV.6 La constante d'espace λ et la forme de l'équation des cables passifs

V. La modélisation compartimentale pour la solution de l'équation des cables

VI. Les circuits $R - C$ équivalents pour les somas et cables dendritiques

VII. Expériences de modélisation de cables dendritiques avec Genesis

VII.1 le programme *cable*

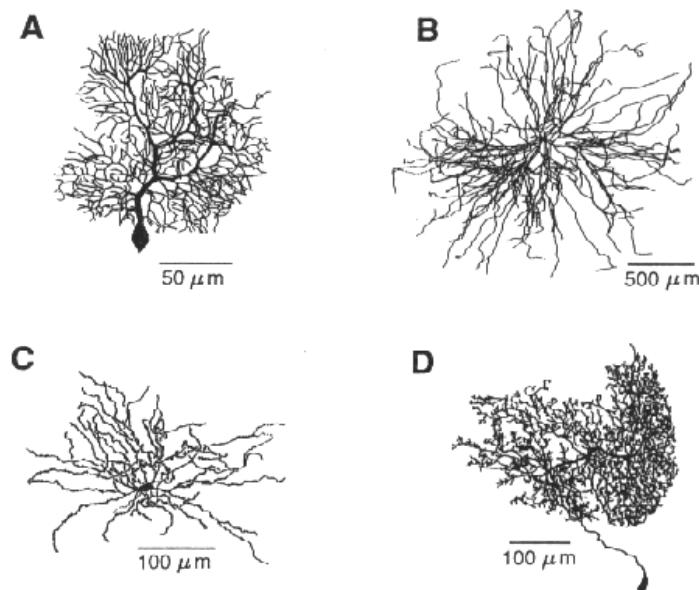
VII.2 Exercices

I. Introduction

Dans le chapitre C, on a décrit les mécanismes d'activation des canaux ioniques potentiel dépendants responsables de la génération des potentiels d'action. Cette présentation a été faite en considérant un modèle à un seul compartiment où le potentiel pouvait être considéré comme uniformément réparti.

A présent, on va s'intéresser aux questions liées à la localisation des diverses entrées s'effectuant sur une membrane neuronale et à la réponse électrique correspondante. Il va s'agir de modéliser la répartition de cette réponse, qui pourra prendre la forme de potentiels dits postsynaptiques (PSP), sur les arborescences dendritiques. Ceci sera fait pour des dendrites de structure simple et des indications sur la méthode d'approche de structures plus complexes seront également données.

Les dendrites représentent la partie la plus importante, en surface et volume, du cerveau. Suivant leurs propriétés morphologiques, on peut répartir les neurones en classes : pyramidale, Purkinje, amacrine, stellate, etc... Une représentation en est donnée dans la figure ci dessous



Les dendrites constituent en fait l'élément de base du traitement de l'information par le cerveau car la majorité des messages synaptiques transitent par elles. Une arborescence dendritique typique reçoit approximativement dix mille entrées synaptiques distribuées sur la surface dendritique. Quand elles sont en action, chacune de ces entrées produit une modification locale de conductance pour des ions spécifiques sur la membrane postsynaptique, suivie d'un flot de l'ion correspondant entre les deux bords de cette membrane.

Il en résulte une modification locale de potentiel membranaire qui va se propager dans les branches dendritiques. De quelle façon ? La réponse à cette question est fondamentale car elle permet de contrôler les propriétés d'entrée-sortie du neurone et par conséquent les capacités de traitement des réseaux qui en sont constitués.

La théorie des câbles a été initiée par Rall (1959) pour décrire ces réponses neuronales dans des dendrites biologiquement réalistes recevant de multiples entrées synaptiques distribuées de façon assez générale dans sa structure et dans le temps.

Cette approche, enrichie par la modélisation multicompartimentale, joue un rôle important dans l'analyse des paramètres morphologiques et électriques des dendrites, dans l'interprétation des résultats expérimentaux et dans l'étude des dendrites au niveau informationnel.

On va tout d'abord indiquer des ordres de grandeurs de ces paramètres, puis on établira l'équation des câbles. Puis, on indiquera comment déduire l'approximation multicompartimentale de cette équation, permettant ainsi de traiter, par des simulations numériques, des cas difficilement tractables analytiquement (ou bien non tractables). Ceci sera réalisé à l'aide de Genesis avec le programme intitulé *Cable*.

II. La structure dendritique

III1. Caractéristiques morphologiques.

On a, à l'heure actuelle, une idée assez précise de la structure dendritique grâce à la micrographie électronique et aux traitements graphiques numériques. On peut avoir des informations sur le site et le type (exciteur ou inhibiteur) des contacts synaptiques, sur les dimensions des dendrites avec leurs structures fines que sont les épines dendritiques.

Les dendrites possèdent de nombreux points de branchement pour élaborer des arborescences plus ou moins complexes. Par exemple, les cellules de Purkinje (cerveau, figure 1 A) présentent un arbre complexe avec environ 400 branches terminales alors que des motoneurones α de la moelle épinière du chat (figure 1 B) possèdent une douzaine d'arbres, chacun présentant une trentaine de branches terminales.

Les dendrites sont des tubes de diamètres de l'ordre de quelques micromètres, près du soma. Ces dimensions peuvent être inférieures au micromètre dans les branches successives. Les épines dendritiques sont de petites structures (diamètre $\sim 0.1 \mu\text{m}$, longueur $\sim 1\mu\text{m}$). Ces épines sont des lieux privilégiés de contacts excitateurs et semblent jouer un rôle important dans les mécanismes d'apprentissage impliquant une forme de plasticité dans le système nerveux.

Les arborescences dendritiques peuvent être relativement courtes ($100 \sim 200\mu\text{m}$, certaines cellules de cortex de mammifères) ou bien assez longues ($1 \sim 2\text{mm}$, motoneurones α). La surface occupée par une dendrite est de l'ordre de $2000\text{--}750000\mu\text{m}^2$, son volume peut atteindre $30000\mu\text{m}^3$.

II2. Propriétés électrophysiologiques

La partie cytoplasmique et le fluide extracellulaire aux dendrites est composé d'un milieu ionique conducteur de courants. Les membranes elles mêmes, par l'intermédiaire de canaux ioniques spécifiques, peut être traversée par des courants mais la résistance pour ce transport transverse est bien plus grande que la résistance longitudinale, le long du corps de la dendrite.

Parallèlement à cette résistance membranaire, la membrane dendritique possède des propriétés capacitives. Elle peut stocker des charges sur ses deux faces externe et interne. Ceci procure à la membrane les caractéristiques d'un circuit $R - C$. L'ordre de grandeur de la constante de temps $\tau_m = RC$ est $1 - 100\text{ms}$. D'autre part, la résistivité cytoplasmique implique l'existence d'une résistance d'entrée R_{in} (voir plus loin) de l'ordre de $1M\Omega$ (sur des dendrites "épaisses") et peut atteindre $1000M\Omega$ (au niveau des épines). Ces grandes valeurs de R_{in} impliquent que de faibles changements de conductances synaptiques (de l'ordre de $1nS$) peuvent produire, localement, des changements de potentiels importants (quelques dizaines de mV).

Dans la théorie des cables, l'hypothèse est faite que les propriétés électriques de la membrane sont *passives*, avec des τ_m véritablement constants (ne dépendant pas du

potentiel). Cependant, les dendrites peuvent présenter des propriétés *actives*, ce qui entraîne des complications d'analyse avec des τ_m et des R_{in} potentiel dépendants, de caractère non linéaire. Ceci peut avoir des conséquences importantes sur les processus dendritiques.

II3. Les contacts synaptiques

Les synapses ne sont pas en fait distribuées de manière aléatoire sur la surface dendritique. On peut considérer, de manière générale, que les synapses inhibitrices sont plus proximales que les synapses excitatrices.

Les décours temporels des modifications de conductances peuvent couvrir une large gamme. Les entrées excitatrices (de type *AMPA* et *non-NMDA*, voir plus loin) et excitatrices (*GABA_A*) s'opèrent sur des intervalles de temps de l'ordre de 1ms et correspondent à des pics de conductance de l'ordre de 1nS ; d'autre part, les entrées excitatrices (*NMDA*) et inhibitrices (*GABA_B*) lentes agissent sur des intervalles de temps de l'ordre de 10 – 100ms.

III. L'équation des cables pour des membranes dendritiques hors équilibre.

Dans ce qui suit, x désignera une variable (curviligne) le long du corps cytoplasmique d'une dendrite avec des potentiels et courants pouvant être considérés constants dans une section donnée (petitesse des diamètres), mais pouvant varier avec le temps t , d'où la dépendance spatiotemporelle, par exemple, du potentiel membranaire $V_m(x, t)$. Dans un premier temps, l'analyse est faite sur une branche donnée, sans ramifications, qui se présente donc comme un cable.

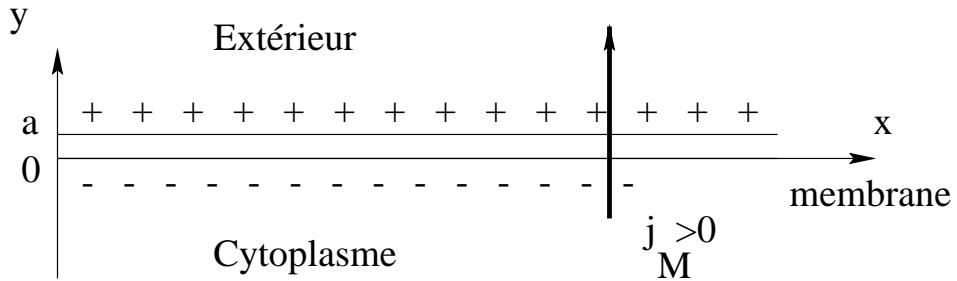
III.1 Caractéristique courant-tension de la membrane

A l'équilibre, c'est à dire quand la dendrite ne reçoit pas d'entrées de type synaptique ou externe, le courant total traversant la membrane est nul, y compris en tenant compte des courants dûs aux pompes ioniques (cours de 1ère année).

A présent, on considère le cas où un courant électrique de densité j_M non nul traverse la membrane, ceci étant dû à des actions extérieures. On mène ici une étude locale. Il s'agit d'établir la relation, pour la ddp transmembranaire V_M ($\neq V_M^0$ ddp de la membrane au repos) :

$$j_M = f(V_M) \quad (D.1)$$

Ici, on va utiliser une convention de signe propre aux électrophysiologistes. J_M est compté positivement vers l'extérieur, y est une variable transverse à la membrane, d'épaisseur a . Ce courant est en sens contraire du sens conventionnel car le champ électrique transmembranaire étant dirigé vers l'intérieur (au repos) par $\vec{j} = \sigma \vec{E}$, \vec{j} devrait être dirigé vers l'intérieur (voir figure ci dessous).



Cette densité de courant est la somme des divers densités de courants d'ions à travers la membrane. Chaque terme est de type électrodiffusif incluant les densités de courants dûs aux pompes. On a alors :

$$j_M = - \sum_k z_k F (J_k + J_k^P) \quad (D.2)$$

où chaque densité de courant électrodiffusif a la forme :

$$J_k = - \frac{\mu_k}{|z_k|} \left\{ \frac{RT}{F} \frac{dC_k}{dy} + z_k C_k \frac{d\Phi}{dy} \right\} \quad (D.3)$$

On a introduit le Faraday $F = Ne$ (1 Faraday=96500Cb/mole), N : Nombre d'Avogadro et e charge électrique. R est la constante des gaz parfaits, T est la température (exprimée en Kelvin), C_k est la concentration de l'espèce ionique k , de

valence z_k pouvant varier entre l'intérieur et l'extérieur, μ_k est sa mobilité, Φ est le potentiel électrique.

La relation cherchée $j_M = f(V_M)$ est obtenue quand on connaît la différence de potentiel membranaire (ddp) $V_M = \Phi(y=0) - \Phi(y=a) = \Phi_{int} - \Phi_{ext}$. Celle-ci peut être obtenue par intégration de (3.3), en faisant l'hypothèse que les courants J_k sont constants dans la membrane elle-même.

On obtient

$$J_k \int_{y=0}^{y=a} \frac{|z_k|}{\mu_k C_k} dy = -z_k \left(\frac{RT}{Fz_k} \ln \left(\frac{C_k^{ext}}{C_k^{int}} \right) + V_M \right) \quad (D.4)$$

On reconnaît, dans le premier terme de droite, le potentiel de Nernst de l'ion k (changé de signe) V_k^N . Finalement, on a

$$J_k \Gamma_k(V_M) = -z_k (V_M - V_k^N) \quad (D.5)$$

où $\Gamma_k(V_M)$ est le terme intégré de (D.4). Il dépend en fait de V_M . La densité de courant électrique transmembranaire total est donc j_M tel que

$$j_M = - \sum_k z_k F (J_k + J_k^P) = - \sum_k z_k F \{ J_k^P - \Gamma_k(V_M) z_k (V_M - V_k^N) \} \quad (D.6)$$

qui s'écrit

$$j_M = j_M^P + \sum_k g_k(V_M) (V_M - V_k^N) \quad (D.7)$$

C'est la relation cherchée. Les g_k ont la dimension de conductances. Elles dépendent, en général, non linéairement du potentiel membranaire V_M . Elles sont appelées **conductances ioniques**.

III. 2. Etablissement de l'équation des cables neuronaux

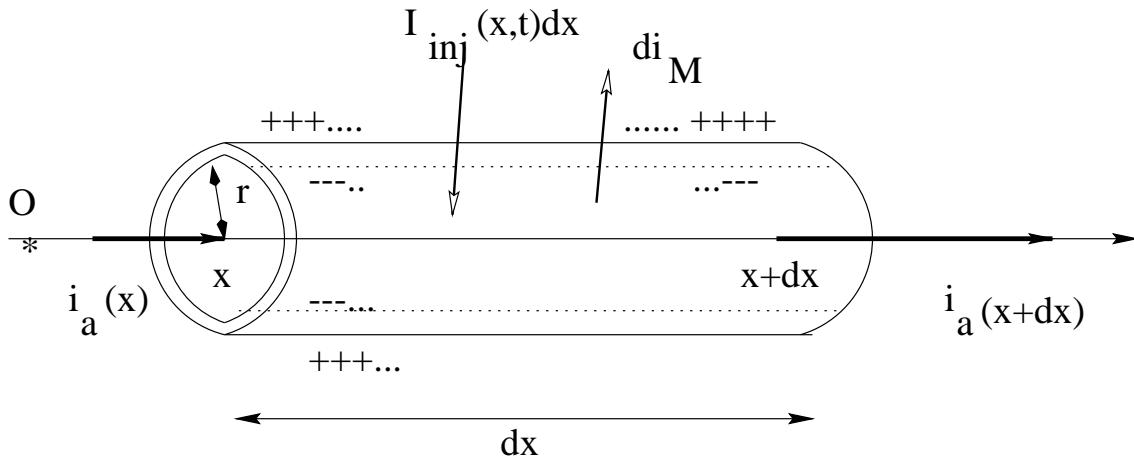
La relation (D.7) que l'on vient d'obtenir est valable en tout point x d'une branche dendritique ou d'un axone, qui est vu(e) comme un cable. Le potentiel V_M qui y apparaît pourra varier en fonction de x et en fonction du temps t , quand la membrane se trouvera hors équilibre, par actions extérieures (courants injectés synaptiquement

par exemple).

On établit à présent l'équation des cables gouvernée par la ddp transmembranaire $V_M(x, t)$ en tout point du cable, en termes des densités de courants transmembranaires $j_M(x, t)$ précédemment exprimées en fonction des données physico-chimiques et biologiques. Rappelons que l'on considère ici une seule dimension d'espace x . Les structures ramifiées peuvent être décrites suivant les mêmes principes.

III.2.1 La loi de Kirchhoff

On considère un élément de membrane neuronale, de forme cylindrique, de longueur dx , de rayon interne r , qui peut recevoir de l'extérieur un courant injecté de densité $I_{inj}(x, t)$, c'est à dire que le courant introduit est donné par $cour_{ext}(x, t) = I_{inj}(x, t) dx$.



$i_a(x)$ est le courant longitudinal cytoplasmique, au point x . Son expression au point $x + dx$ est $i_a(x + dx)$. di_M est le courant transverse sortant de l'élément dont la densité a été calculée dans le chapitre précédent. Le courant total entrant sert à charger le condensateur formé par la double couche membranaire. On a donc le bilan suivant des courants entrant et sortant de l'élément :

$$i_a(x) - i_a(x + dx) - di_M + I_{inj}(x, t)dx = \frac{\partial}{\partial t}(dQ) = \left(\frac{\partial V_M}{\partial t}\right) dC \quad (D.8)$$

Dans cette expression, dQ représente la charge électrique portée par chaque face (intérieure et extérieure) de l'élément de membrane, à l'instant considéré t , dC représente la capacitance de cet élément. D'où $dQ = dC V_M$. La surface latérale de l'élément étant $dS = 2\pi r dx$, divisons les termes droit et gauche de (D.8) par dS . On obtient :

$$\frac{i_a(x) - i_a(x+dx)}{2\pi r dx} - \frac{di_M}{dS} + \frac{I_{inj}(x,t)dx}{2\pi r dx} = \frac{dC}{dS} \frac{\partial V_M}{\partial t} \quad (D.9)$$

Dans cette dernière expression, $\frac{di_M}{dS} = j_M$ = la densité de courant transmembranaire qui a déjà été exprimée (chapitre II) alors que $\frac{dC}{dS} = C_M$ est la capacitance par unité de surface. Son expression est $C_M = \frac{\epsilon}{e}$ où ϵ est la permittivité de la membrane ($\epsilon = \epsilon_0 \epsilon_r$ où $\epsilon_0 = \frac{10^{-9}}{36\pi}$ est la permittivité du vide et ϵ_r est la permittivité relative de la membrane de l'ordre de 8) et e est l'épaisseur de la membrane (de l'ordre de 70 Angstroms, 1 Angstrom = $10^{-10}m$). C_M est de l'ordre de $10^{-2}F/m^2$. D'autre part, le rayon cytoplasmique r est de l'ordre de $1000e$.

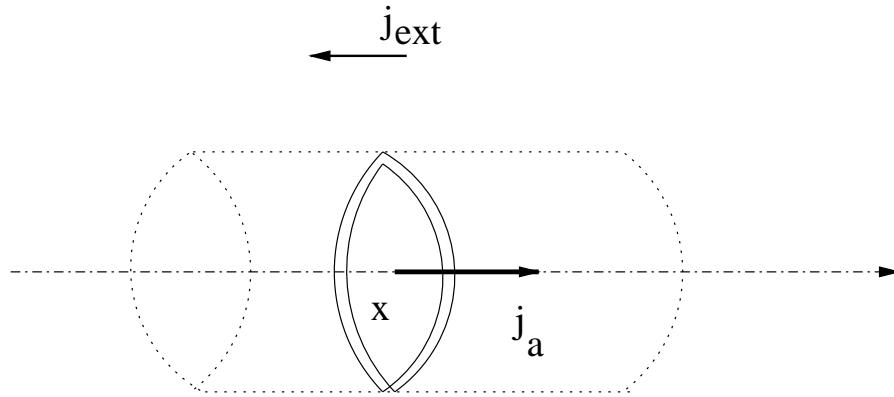
En faisant tendre dx vers 0, le premier terme dans l'expression de droite de (D.9) va tendre vers la dérivée (partielle) de i_a par rapport à x , i.e. $\frac{\partial i_a}{\partial x}$. On a alors

$$\frac{1}{2\pi r} \frac{\partial i_a}{\partial x} - j_M + \frac{I_{inj}(x,t)}{2\pi r} = C_M \frac{\partial V_M}{\partial t} \quad (D.10)$$

On cherche en fait une équation pour V_M . Dans (D.10), apparaît j_M qui a déjà été caractérisé en fonction de V_M (formule (D.7)), apparaît également I_{inj} qui est a priori connu. Il reste à exprimer le premier terme de droite. C'est ce que l'on fait à présent.

III.2.2 La loi d'Ohm

Elle va nous permettre de déterminer le courant cytoplasmique i_a en fonction du potentiel membranaire V_M . Soit j_a la densité de courant longitudinal donnant lieu à i_a . Autrement dit, on a $i_a = \pi r^2 j_a$ où r est le rayon cytoplasmique.



Associé au courant longitudinal interne à la cellule, de densité j_a , il existe également un courant longitudinal externe j_{ext} qui est généralement faible. Si on appelle E_{int} et E_{ext} les *champs électriques* interne et externe, on sait que les densités et les champs sont reliés par la loi d'Ohm

$$j_a = \sigma_{int} E_{int} \quad (D.11)$$

$$j_{ext} = \sigma_{ext} E_{ext} \quad (D.12)$$

où σ_{int} et σ_{ext} sont les *conductivités* du milieu cytoplasmique interne (constitué d'ions en mouvement, donc conducteur de l'électricité) et du milieu externe également constitué d'un fluide conducteur, porteur d'ions en mouvement.

On sait qu'un champ électrique \vec{E} s'exprime en termes d'un potentiel par $\vec{E} = -\vec{\text{grad}}V$, ce qui prend la forme simple suivante ici

$$E_{int} = -\frac{\partial V_{int}}{\partial x}, \quad E_{ext} = -\frac{\partial V_{ext}}{\partial x} \quad (D.13)$$

D'où l'on déduit

$$E_{int} - E_{ext} = -\frac{\partial}{\partial x}(V_{int} - V_{ext}) = -\frac{\partial V_M}{\partial x} = \frac{j_a}{\sigma_{int}} - \frac{j_{ext}}{\sigma_{ext}} \quad (D.14)$$

Le courant externe est négligeable devant le courant interne. L'expression (D.14) devient alors

$$-\frac{\partial V_M}{\partial x} = \mathfrak{R}_a i_a \quad (D.14)$$

où \mathfrak{R}_a est la résistance longitudinale cytoplasmique (ou axoplasmique dans le cas d'un axone) par unité de longueur. $\mathfrak{R}_a = \frac{1}{\sigma_{int} \pi r^2} = \rho_{int} \frac{1}{\pi r^2}$ où ρ_{int} est la *résistivité* (inverse de la conductivité) du milieu cytoplasmique interne. \mathfrak{R}_a a les dimensions d'une résistance par unité de longueur, de l'ordre de quelques $10^9 \Omega m^{-1}$.

En combinant les équations (D.10) et (D.14), on obtient l'**équation des cables neuronaux**

$$\frac{1}{2\pi r \mathfrak{R}_a} \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} - j_M + \frac{I_{inj}(x,t)}{2\pi r} = C_M \frac{\partial V_M}{\partial t} \quad (D.15)$$

avec

$$j_M = j_M(V_M) = j_M^P + \sum_k g_k(V_M) (V_M - V_k^N) \quad (D.16)$$

Le potentiel membranaire $V_M(x,t)$ va être obtenu à partir de ces deux équations ((D.15), (D.16)). Dans certains cas, comme par exemple le régime passif (les conductances ioniques g_k constantes, pas de processus actifs potentiel dépendants), on pourra obtenir des solutions *analytiques* de cette équation, même dans le cas où des ramifications sont introduites.

Quand des branches dendritiques seront le lieu de transports actifs, ce système d'équations reste toujours valable. On associe dans un premier temps à (D.16) les dynamiques des conductances ioniques (comme par exemple dans le système de Hodgkin Huxley, vu dans le chapitre C). Ensuite, on compartmentalise la branche comme on va le voir plus loin.

Auparavant, on va établir les expressions des paramètres électriques (résistance, capacitance, constante de temps,...) pour une branche de longueur donnée l en fonction des paramètres qui ont été définis jusqu'à présent uniquement comme des quantités par unité de longueur.

Ceci sera utile lors des simulations avec Genesis, programme *cable*, où toutes ces caractéristiques pourront être modifiables. Les notations seront celles utilisées dans le simulateur.

IV. L'équation des cables dans le cas passif et les paramètres électriques en fonction des dimensions des branches

IV.1 Le transport passif dans le cas de faibles stimulations

On pourra avoir un transport passif à travers la membrane quand les stimulations extérieures $I_{inj}(x, t)$ seront suffisamment faibles pour que la ddp membranaire $V_M(x, t)$ soit proche de la ddp d'équilibre $V_M^0 \approx -75mV$. Dans ces conditions, les conductances $g_k(V_M)$ considérées plus haut (voir par exemple (D.7)) seront proches de leurs valeurs obtenues en faisant $V_M(x, t) \approx V_M^0$. Autrement dit, pour de faibles stimulations, on pourra admettre que :

$$g_k(V_M) \cong g_k(V_M^0) \quad (D.17)$$

L'équation caractéristique de la membrane devient alors

$$j_M = j_M^P + \sum_k g_k(V_M^0) (V_M - V_k^N) \quad (D.18)$$

Rappelons que $j_M = 0$ à l'équilibre membranaire, quand $V_M = V_M^0$. Donc

$$0 = j_M^P + \sum_k g_k(V_M^0) (V_M^0 - V_k^N) \quad (D.19)$$

En soustrayant (D.18) et (D.19), on obtient

$$j_M = \sum_k g_k(V_M^0) (V_M - V_M^0) \quad (D.20)$$

que l'on peut réécrire

$$j_M = g_M^0 (V_M - V_M^0) \quad (D.21)$$

où

$$g_M^0 = \sum_k g_k(V_M^0) \quad (D.22)$$

IV.2 La résistance passive R_m transmembranaire.

La quantité g_M^0 est appelée conductance transmembranaire. C'est une conductance par unité de surface (rappelons que j_M est une densité de courant, cad un courant par unité de surface).

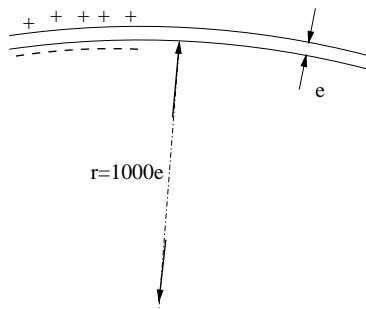
La résistance transmembranaire correspondante R_M (en se conformant aux notations de Genesis) est $R_M = \frac{1}{g_M^0}$. La résistance transmembranaire R_m , pour une branche de longueur l sera donc telle que $\frac{1}{R_m} = g_m = g_M^0 2\pi r l$. On a donc

$$R_m = \frac{R_M}{\pi d l} \quad (D.23)$$

R_m est exprimée en Ω , R_M est exprimée en $\Omega.cm^2$ (ordre de grandeur pour R_M : $10k\Omega.cm^2$). Ordre de grandeur pour l : $0.005cm = 50\mu m$, pour le diamètre d'un cable $d = 2r$: $0.0001cm = 1\mu m$.

IV.3 La capacitance C_m .

On a déjà considéré la capacitance C_M par unité de surface (voir (D.9) – (D10)). Son expression $C_M = \frac{\epsilon}{e}$ provient du fait que, l'épaisseur de la membrane étant bien plus petite que le rayon cytoplasmique, si l'on prend un élément de surface sur la membrane, le condensateur de forme cylindrique va apparaître en fait comme plan (voir figure ci dessous).



On connaît alors la capacitance d'un condensateur de surface S , de distance entre

les plaques e , empli d'un milieu diélectrique de permittivité ϵ . Cette valeur est $C = \frac{\epsilon S}{e}$. D'où l'expression pour C_M .

La capacitance C_m pour un élément (patch) de longueur l et de diamètre d sera donc

$$C_m = C_M \pi d l \quad (D.24)$$

Ordre de grandeur pour C_M : $1\mu F/cm^2$.

IV.4 La résistance axiale (ou longitudinale) R_a

La résistance longitudinale, par unité de longueur \mathfrak{R}_a a été définie plus haut (D.14)-(D.15) : $\mathfrak{R}_a = \rho_{int} \frac{1}{\pi r^2}$. Dans Genesis, ρ_{int} est appelée résistance *spécifique* et est dénotée R_A . On se conformera à cette notation et on aura donc, pour une branche de longueur l , une résistance longitudinale notée R_a qui devient

$$R_a = 4 R_A \frac{l}{\pi d^2} \quad (D.25)$$

Ordre de grandeur pour R_A : $0.1 K\Omega.cm$. R_a s'exprime en Ω .

IV.5 La constante de temps transmembranaire τ_m .

Cette constante donne une mesure de la vitesse avec laquelle le potentiel membranaire atteint sa valeur asymptotique quand un courant constant est appliqué. Elle est donnée par le produit

$$\tau_m = R_m C_m = R_M C_M = \frac{C_M}{g_M^0} \quad (D.26)$$

IV.6 La constante d'espace λ et la forme de l'équation des cables passifs.

Elle mesure le taux de décroissance du potentiel membranaire $V_M(x)$ en fonction de x quand un courant constant est appliqué en un point de la branche, en régime

permanent d'où l'absence de t dans V_M .

Afin d'introduire ce paramètre, rappelons qu'en régime passif, l'on a

$$j_M = g_M^0 (V_M - V_M^0)$$

En injectant dans l'équation des cables neuronaux (D.15), on obtient

$$\frac{1}{2\pi r \mathfrak{R}_a} \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} - g_M^0 (V_M - V_M^0) + \frac{I_{inj}}{2\pi r} = C_M \frac{\partial V_M}{\partial t}$$

que l'on réécrit, en divisant les deux membres par g_M^0 avec $g_M^0 = \frac{1}{R_M}$

$$\frac{1}{2\pi r \mathfrak{R}_a g_M^0} \frac{\partial^2 V_M}{\partial x^2} - (V_M - V_M^0) + \frac{I_{inj}}{2\pi r} R_M = R_M C_M \frac{\partial V_M}{\partial t}$$

Dans cette équation linéaire, on considère la variable *dépolarisation* v , qui est la différence entre le potentiel V_M et la valeur du potentiel d'équilibre V_M^0 i.e.

$$V = V_M - V_M^0 \quad (D.27)$$

La constante d'espace λ est la quantité telle que

$$\lambda^2 = \frac{1}{2\pi r \mathfrak{R}_a g_M^0} \quad (D.28)$$

et l'équation des cables neuronaux linéaire devient, avec $r_m = \frac{R_M}{\pi d}$

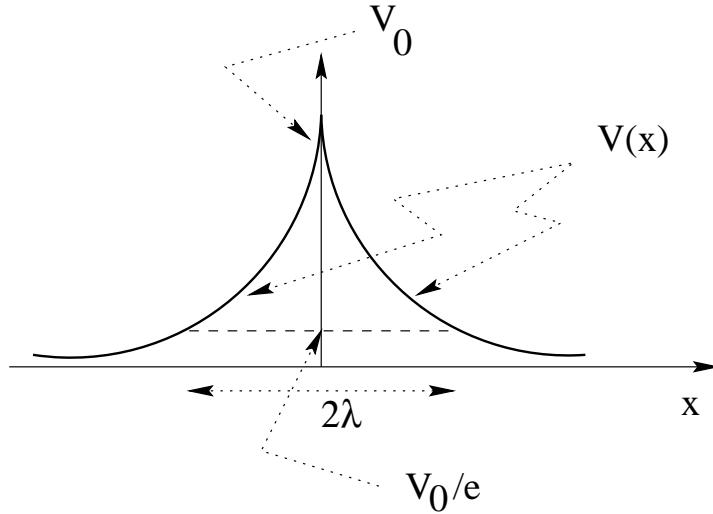
$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V + r_m I_{inj} = \tau_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (D.29)$$

On peut montrer, que quand on injecte *en un point* de la branche un courant d'amplitude I_0 pendant un temps suffisamment long pour que le régime puisse être considéré comme permanent, alors la solution de l'équation des cables (D.29), pour un cable suffisamment long, est de la forme (voir figure ci dessous)

$$V(x) = V_0 \exp - \left(\frac{|x|}{\lambda} \right) \quad (D.30)$$

avec

$$V_0 = \frac{I_0 r_m}{2\lambda} \quad (D.31)$$



Remarque : λ^2 s'exprime aussi sous la forme

$$\lambda^2 = \frac{d}{4} \frac{R_M}{R_A} \quad (D.32)$$

où d est le diamètre de la branche, R_M est la résistance transmembranaire ($(g_M^0)^{-1}$) et R_A est la résistance spécifique longitudinale (en fait simplement donnée par la résistivité cytoplasmique , voir plus haut).

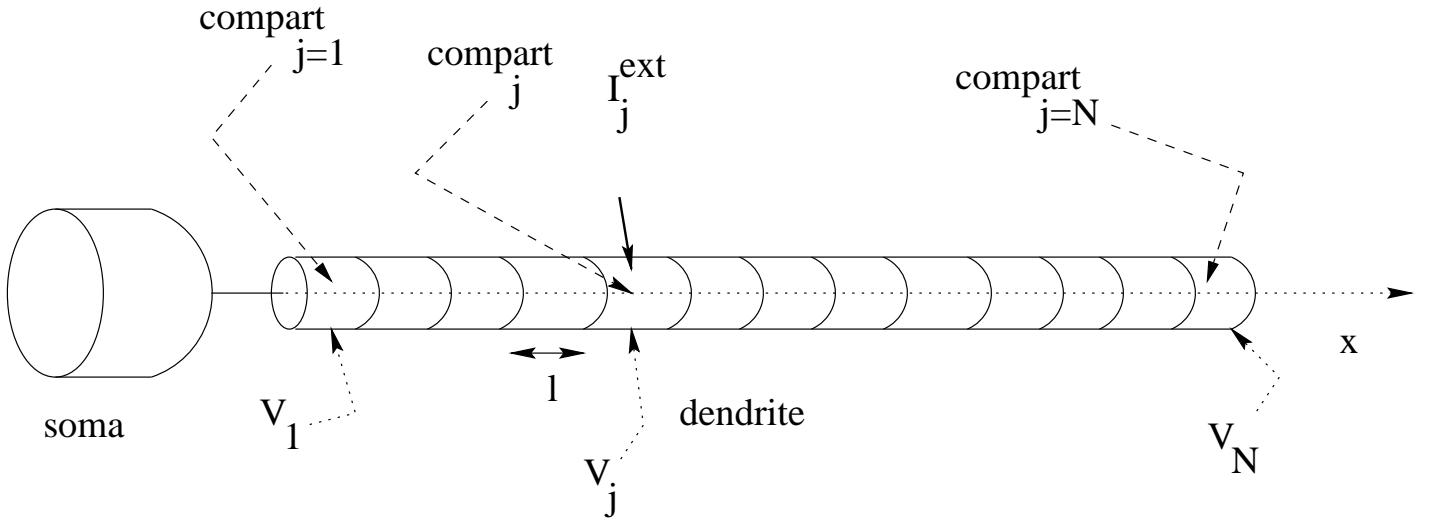
D'autre part, la résistance d'entrée R_{in} , qui a été évoquée dans l'introduction, est ici le rapport $R_{in} = \frac{V_0}{I_0}$, rapport de la réponse potentielle maximum a l'intensité du courant constant injecté .

V. La modélisation compartimentale pour la solution de l'équation des cables .

On présente à présent un schéma pour obtenir les solutions de l'équation des cables, de manière numérique, se prêtant à des simulations sur ordinateur. L'approche est celle développée par Genesis également.

On considère ici, pour simplifier, une arborescence dendritique composée d'une seule branche, qui peut être assez longue par rapport aux dimensions du soma. Cette branche est connectée à un soma. La généralisation au cas de plusieurs branches est possible.

Nous allons découper cette branche en compartiments de longueur l (voir figure ci dessous).



L'équation des câbles est

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V + r_m I_{\text{inj}} = \tau_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (D.33)$$

Rappelons que I_{inj} est une *densité* de courant injecté, pouvant varier d'un point x à un autre et pouvant également varier dans le temps t , comme cela sera le cas pour un contact synaptique. Donc, on pourra avoir $I_{\text{inj}} = I_{\text{inj}}(x, t)$.

La résolution numérique de cette équation va se faire en approximant la *dérivée* $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ par une *différence*. Si le découpage de la branche est effectué en compartiments de longueur suffisamment petite l , alors en désignant

$$v_j = V(l j, t) \quad j = 1, 2, \dots, N$$

on aura les approximations suivantes

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial x}(l \ j, t) &\approx \frac{v_{j+1}-v_j}{l} \quad j = 1, 2, \dots, N-1 \\ \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}(l \ j, t) &\approx \frac{(v_{j+1}-v_j)-(v_j-v_{j-1})}{l^2} = \frac{(v_{j+1}+v_{j-1}-2v_j)}{l^2} \quad j = 1, 2, \dots, N-1 \end{aligned} \quad (D.34)$$

L'équation des cables (D.33) sera donc approximée par

$$\lambda^2 \frac{(v_{j+1}+v_{j-1}-2v_j)}{l^2} - v_j + r_m I_{inj}(j, t) = \tau_m \frac{\partial v_j}{\partial t} \quad (D.34)$$

Multiplions les deux termes de cette relation par $\frac{\pi dl}{R_M}$, donnons λ^2 par son expression (D.32) c'est à dire $\lambda^2 = \frac{d R_M}{4 R_A}$, rappelons que $r_m = \frac{R_M}{\pi d}$ et que $\tau_m = R_M C_M$. On obtient

$$\frac{\pi d^2 l}{R_A} \frac{(v_{j+1}+v_{j-1}-2v_j)}{l^2} - \frac{\pi dl}{R_M} v_j + l I_{inj}(j, t) = C_M \pi d l \frac{\partial v_j}{\partial t} \quad (D.35)$$

Cette relation est en fait de la forme, en se reportant aux expressions des paramètres R_a, R_m, C_m valables pour des éléments de membrane neuronale de longueur l donnés plus haut :

$$\frac{(v_{j+1}+v_{j-1}-2v_j)}{R_a} - \frac{v_j}{R_m} + l I_{inj}(j, t) = C_m \frac{\partial v_j}{\partial t} \quad j = 1, 2, \dots, N-1 \quad (D.36)$$

La quantité I_{inj} étant une densité de courant injecté, $l I_{inj}(j, t)$ est bien le courant injecté dans tout le l^{ime} compartiment à l'instant t . Il pourra être dénoté I_j . On a ainsi obtenu un ensemble d'équations différentielles couplées qui peuvent être intégrées numériquement en discrétilisant le temps t .

D'autre part, cet ensemble de relations peut être également mis en équivalence avec un système électrique composé de résistances et de capacités. C'est ce que nous montrons à présent. Cette notion d'équivalence est mise à profit dans tous les systèmes de résolution de l'équation des cables comme cela sera le cas pour le simulateur Genesis.

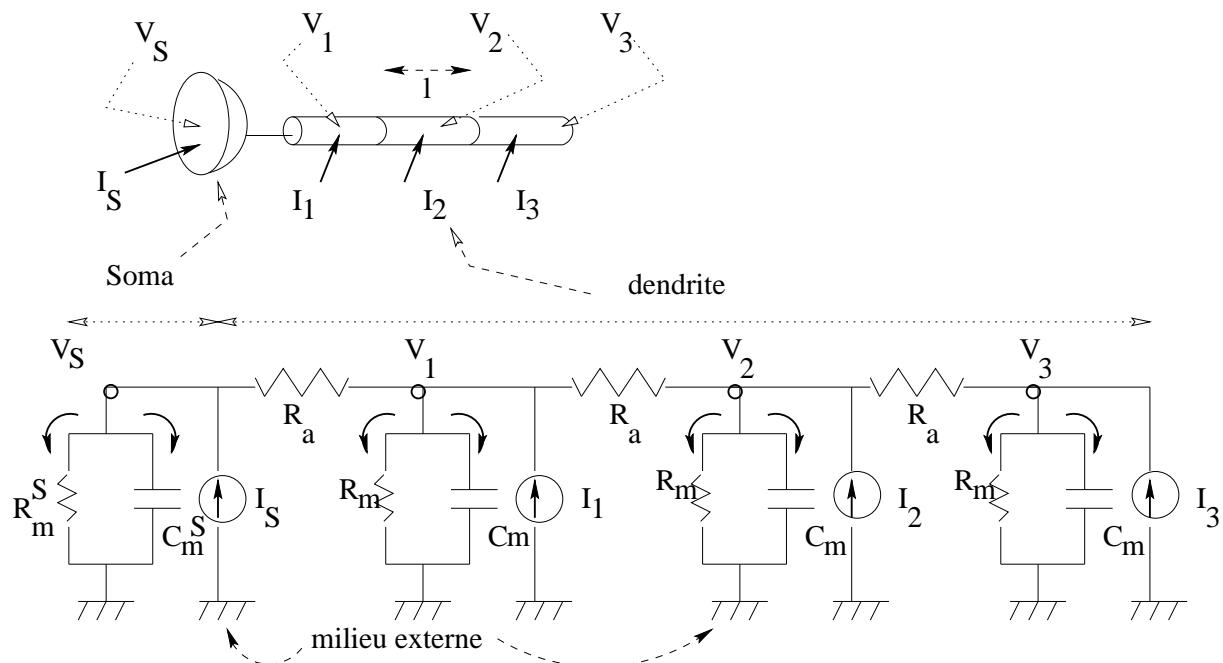
VI. Les circuits $R-C$ équivalents pour les somas et cables dendritiques.

Le système d'équations (D.36) que nous avons obtenu plus haut, comme approximation compartimentale discrète de l'équation des cables neuronaux, est en fait le système d'un ensemble de circuits de type $R - C$, en série et dérivation.

On considère ici, pour simplifier la présentation, le cas où la branche dendritique est découpée en 3 compartiments. Le cas plus général ne présente pas de difficultés. Ces 3 compartiments sont connectés à un soma qui, nous le supposons, peut être ramené à un seul compartiment.

Le potentiel membranaire du soma sera donc uniformément réparti sur toute sa surface alors que le potentiel dendritique ne sera pas distribué uniformément.

On considère le schéma suivant :



Pour obtenir les équations donnant les potentiels V_S , V_1 , V_2 et V_3 du soma et des 3 compartiments dendritiques, on considère les bilans en courants aux 4 noeuds du réseau (indiqués par des petits cercles sur le schéma, où le potentiel est successivement V_S , V_1 , V_2 et V_3).

Au point où le potentiel est V_S , on a :

$$\frac{V_1 - V_S}{Ra} + I_S = C_m^S \frac{dV_S}{dt} + \frac{V_S}{R_m^S} \quad (D.37)$$

Au point où le potentiel est V_1 , on a :

$$-\frac{V_1 - V_S}{Ra} + \frac{V_2 - V_1}{Ra} + I_1 = C_m \frac{dV_1}{dt} + \frac{V_1}{R_m} \quad (D.38)$$

Au point où le potentiel est V_2 , on a :

$$\frac{V_3 + V_1 - 2V_2}{Ra} + I_2 = C_m \frac{dV_2}{dt} + \frac{V_2}{R_m} \quad (D.39)$$

Cette dernière relation est à comparer à l'expression générale (D.36), déduite de l'approximation des dérivées de l'équation des cables, pour le compartiment $j = 2$.

Enfin, au point où le potentiel est V_3 , on a :

$$-\frac{V_3 - V_2}{Ra} + I_3 = C_m \frac{dV_3}{dt} + \frac{V_3}{R_m} \quad (D.40)$$

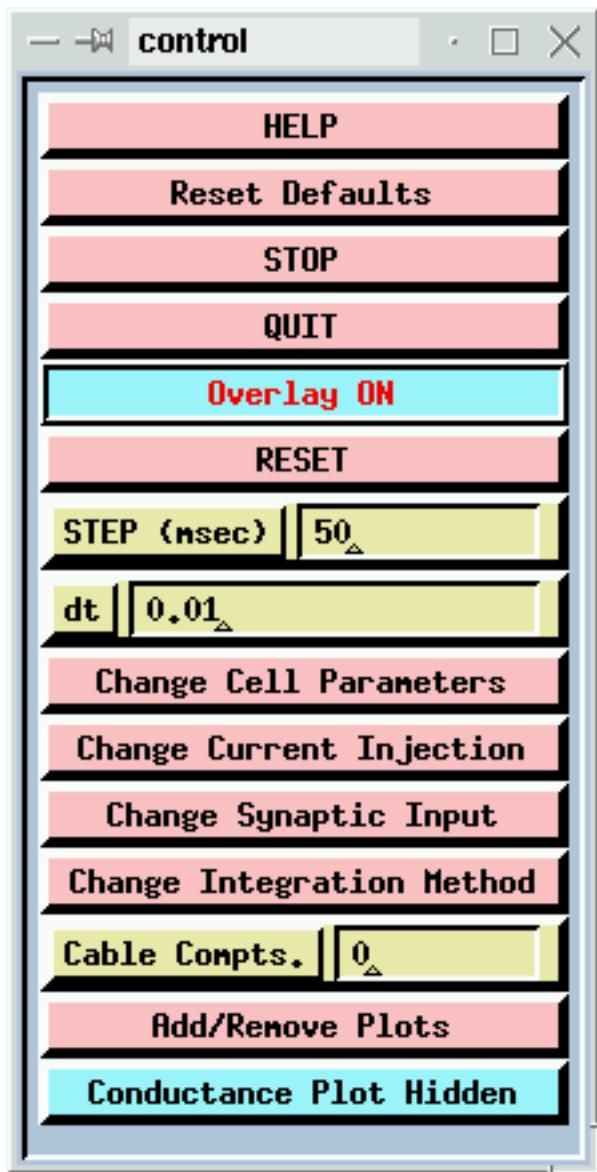
Le programme *Cable* du progiciel Genesis permet la résolution de ces équations couplées.

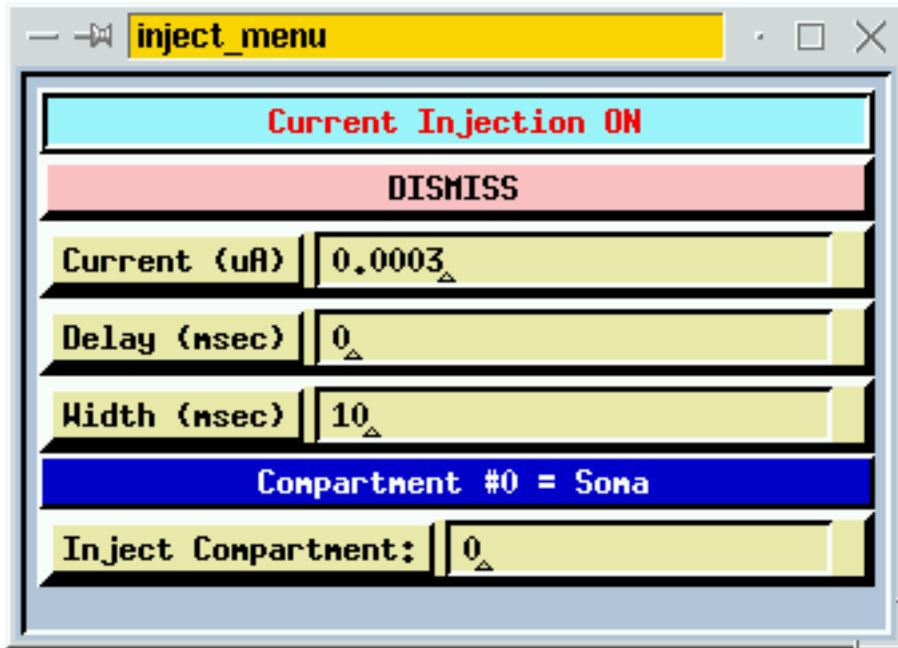
VII. Expériences de modélisation de cables dendritiques avec Genesis

VII.1 le programme *cable*

Après avoir donné les bases de la théorie des cables et de l'approche compartimentale, en indiquant les divers paramètres précisant la structure et les propriétés électriques des dendrites considérées, on va effectuer des “expériences” à l'aide du programme *Cable* de Genesis.

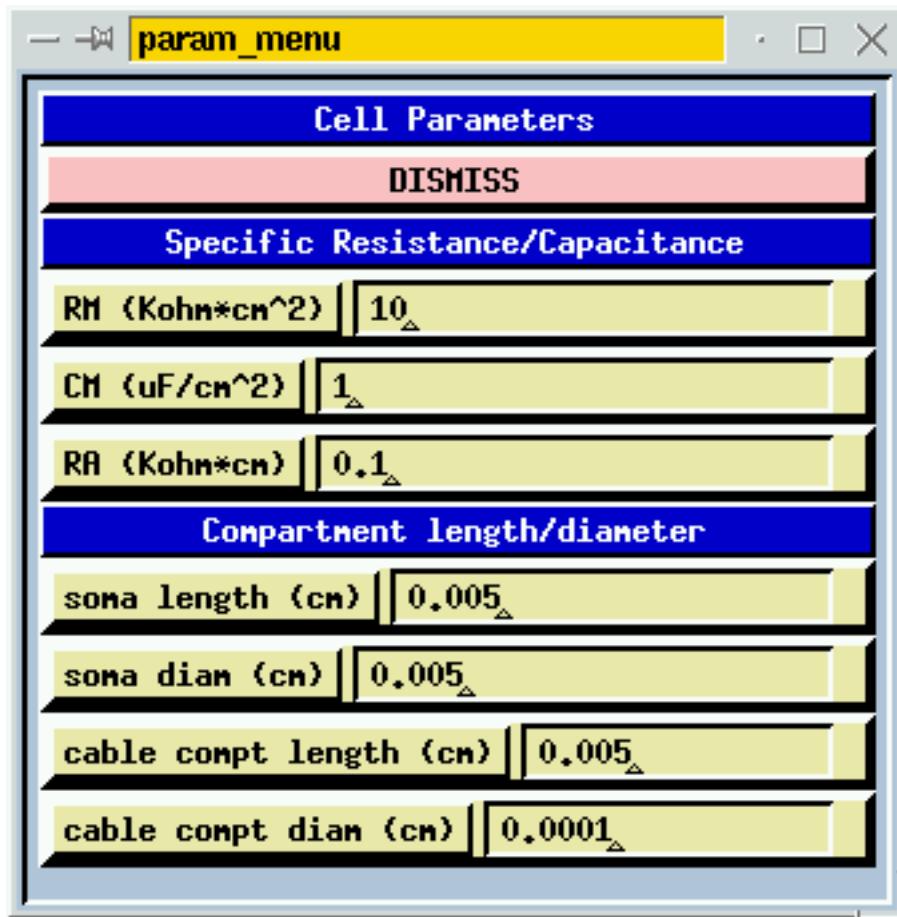
Une fois qu'une copie du répertoire intitulé *cable* (sans C majuscule !) a été effectuée dans son répertoire de travail, l'exécution de *cable.g* fait apparaître les fenêtres suivantes :





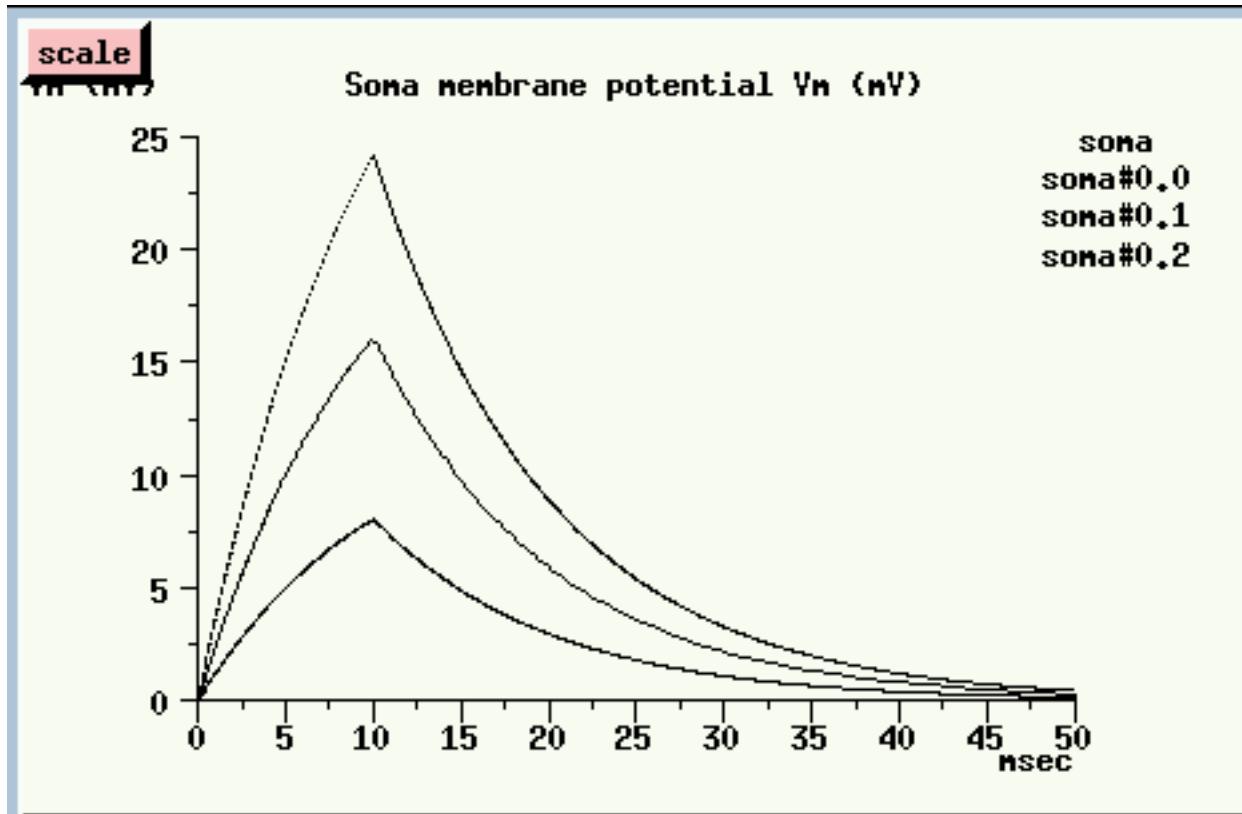
Le système considéré dans *cable.g* est celui d'un cable dendritique connecté à un soma tel que celui développé dans le chapitre V. Le nombre de compartiments dendritiques, tous identiques ici, est modifiable. On peut injecter un pulse de courant sur chaque compartiment (un pulse au plus !), en précisant le *délai*, la largeur temporelle du pulse (*width*) et l'amplitude du pulse (*current*, en μA).

On peut également injecter des courants synaptiques. Ce cas sera cependant étudié plus en détail dans le chapitre E, le cadre théorique restant inchangé.



Les paramètres de structure et électriques du neurone sont modifiables à l'aide de boîtes de dialogue apparaissant dans la fenêtre ci dessus.

Les graphes du potentiel membranaire, pour diverses injections de courant, éventuellement en différents compartiments, a l'allure suivante :



Quand un courant est appliqué sur un temps assez long, un état asymptotique dit d'équilibre est atteint. La valeur prise par le potentiel dans cet état, quand la stimulation est appliquée en terminaison de branche, décroît quand on se rapproche du soma. Comment mesurer cette décroissance ?

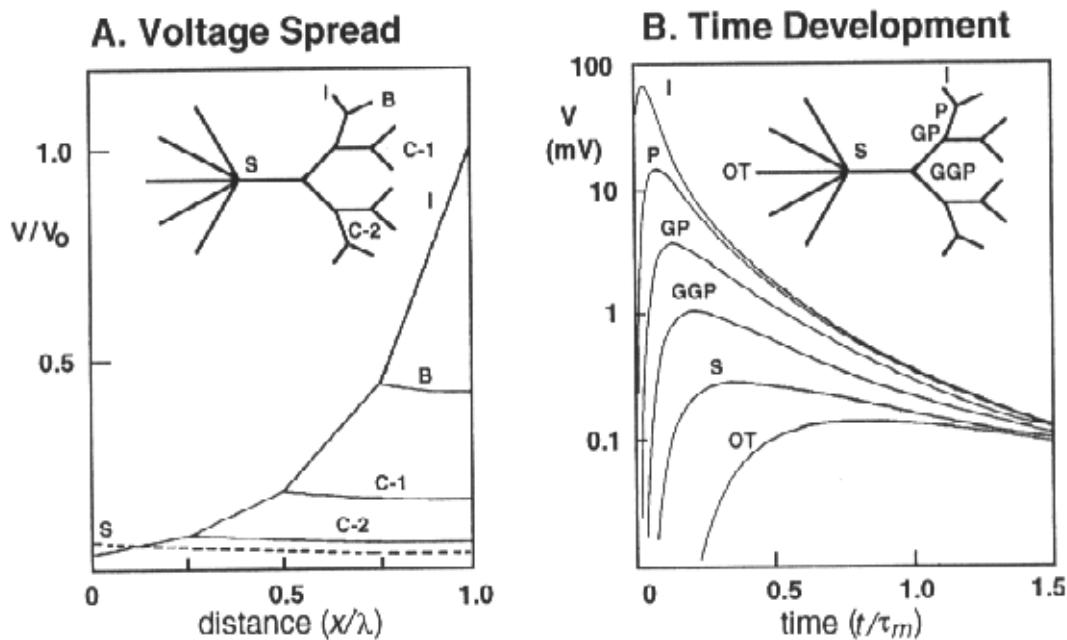
Que représentent les valeurs maximum du potentiel membranaire du soma, sur la figure ci dessus, en fonction des paramètres du système ? Peut on prédire ces comportements par inspection des solutions du système tel que (D.36) ?

On va utiliser d'une part les résultats de la simulation et d'autre part le logiciel *xmaple* qui intégrera les équations telles que (D.37) – (D.40) pour avoir un contrôle complet de tous les paramètres du système dans l'étude des évolutions des potentiels membranaires.

VII.2 Exercices

Exercice 1

Sur la figure cidessous sont représentées les valeurs d'équilibre de potentiels membranaires expérimentalement dans des neurones possédant des structures dendritiques ramifiées comme celle qui est représentée ici. Quand une injection de courant est effectuée sur la terminaison dite B , le potentiel mesuré dans les diverses branches I, B, C_1, C_2 jusqu'au soma S montre une décroissance.



Dans *cable*, prenez une dizaine de compartiments, mettez *width* à $100ms$, déterminez le potentiel final atteint avec *showfield*.

Afin d'utiliser correctement cette fonction de Genesis qui permet de connaître avec une grande précision la valeur de toutes les variables du système, il est nécessaire de connaître la nature de tous les *objets* manipulés par le programme.

On peut avoir accès à cette information en éditant le programme lui même, éven-

tuellement en éditant des modules additionnels figurant dans le répertoire *cable* qui sont utilisés par *Cable.g* et dont le nom apparaît en tête du programme sous forme de *include ***module****

Une autre façon d'opérer est de rechercher les divers *objets* en utilisant l'interpréteur (en lançant des commandes après le prompt *genesis*). La première commande est un équivalent de *ls* du système d'exploitation Linux (compatible Unix) qui permet de “*lister*”, d'afficher la liste des fichiers disponibles dans un répertoire.

Cet ordre *genesis* est *le* qui produit

Cable > le

```
*proto                      output/
logtable                     cell/
input/
Cable >
```

L'objet qui nous intéresse est *cell*. On effectue ensuite *ce cell*, c'est l'équivalent de *cd nomdurépertoire*, ce qui produit :

Cable >

indiquant que l'ordre a été correctement enregistré. Puis, on effectue de nouveau *le* , pour “*lister*” tous les objets disponibles attachés à l'objet *cell*. Ce qui produit, si on a pris soin auparavant de créer des compartiments , par exemple 10 :

Cable > le

```
soma                      syn_channel
cable[0-9]                  solve
Cable >
```

Affichons les valeurs finales du potentiel du soma dans le compartiment # 0 (le soma) ou bien celui de tout autre compartiment créé, par *showfield cable[0] -all*, ce qui produit :

Cable 6 > *showfield cable[0] -all*

```
[ /cell/cable ]
x0y0z0      = ( 0.000000e+00 , 0.000000e+00 , 0.000000e+00 )
xyz        = ( 1.000000e+00 , 0.000000e+00 , 0.000000e+00 )
flags       = 100
FUNCTIONAL
Clock [ 0 ] = 1.000000e-02
```

2 incoming messages

2 outgoing messages

activation	= 0
Vm	= 0.2461062229
previous_state	= 0
Im	= 0
Em	= 0
Rm	= 6366203
Cm	= 1.570795007e-06
Ra	= 63662.03125
inject	= 0
dia	= 0
len	= 0
initVm	= 0

Il est possible ainsi d'avoir la valeur exacte du potentiel en n'importe quel compartiment.

Tracez une courbe donnant les valeurs asymptotiques du potentiel, en courant constant, en fonction du numéro repérant le compartiment. Comparez avec les résultats de la figure ci dessus.

Exercice 2

Dans cet exercice, on va considérer un modèle constitué d'un seul compartiment (soma). Exprimez l'équation du potentiel membranaire en fonction des divers paramètres R_M , C_M , R_A et des dimensions de structure *diamètre*, *longueur*, ...

Appliquez un pulse de courant et exprimez le à l'aide de fonctions d'Heaviside. A l'aide de ces expressions analytiques, utilisez *xmaple* et sa fonction *ode* (ordinary differential equations) pour intégrer l'équation du potentiel et effectuer une représentation graphique.

Comparez aux résultats produits par *cable* de *genesis*.

Considérez le cas d'un soma connecté à un compartiment dendritique de longueur l et effectuez le même calcul.