

Chap G. La simulation des neurones pacemaker dans Genesis

Plan

I. Introduction

II. L'environnement *Neurokit* (*programme mollusc.p*)

II.1 L'activité autogène en bursts

II.2 Interprétation des graphes

III. Modélisation de cellules pyramidales (*programme CA3.p*)

III.1 Initialisation

III.2 Injection de courants

III.3 Affichage de la conductance Ca

III.4 Affichage d'autres conductances

III.5 Concentration interne d'ions Ca^{2+}

IV Blocage des canaux Ca^{2+}

V Enregistrement des résultats dans des fichiers

VI Exercices

I. Introduction

Les graphes représentés ci dessous sont produits par l'environnement de programmation de Genesis intitulé *Neurokit* qui permet en fait d'effectuer des constructions cellulaires. *Neurokit* crée des modèles à partir de fichiers qui décrivent la morphologie de la cellule et les canaux qu'elle contient.

Neurokit peut être utilisé pour construire des modèles multicompartimentaux, en disposant les caractéristiques électriques et les canaux à l'aide d'outils graphiques et boîtes de dialogues. Les courbes d'activation et d'inactivation des canaux peuvent être également modifiables. On peut ainsi élaborer des modèles neuronaux sans intervenir de manière importante au niveau des sources de programmes.

On va indiquer les premiers éléments de la programmation sous *Neurokit* avec le programme *mollusc.p*. Ce programme a été construit en intégrant des valeurs typiques pour les paramètres électriques et physiologiques de neurones à bursts couramment rencontrés chez les mollusques habituellement étudiés comme l'Aplysie ou le Triton.

Un autre modèle intitulé *CA3.p* sera considéré avec l'environnement *Neurokit*. Il traitera de neurones pyramidaux de la région de l'hippocampe dénommée CA3, possédant également des comportements à bursts dont la modélisation peut être remarquablement comparée aux observations expérimentales.

II. L'environnement *Neurokit* (programme *mollusc.p*)

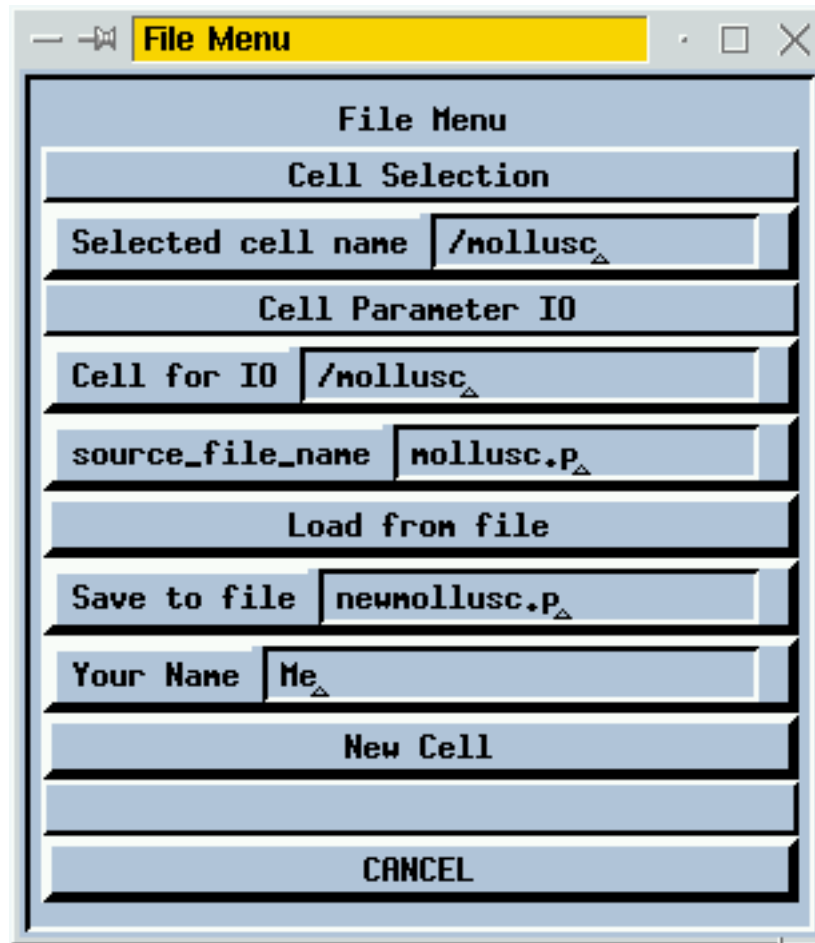
Le répertoire dans lequel se trouve les fichiers utiles pour ce qui suit est dénommé *burster* dans la distribution de Genesis. On fera tout d'abord une copie de ce répertoire dans son répertoire de travail. Après avoir lancé Genesis, on se positionne dans le répertoire ainsi copié et on tape *Neurokit*. On remarquera qu'il n'y a pas de programme *Neurokit.g* dans le répertoire *burster*.

Une barre du menu principal apparait, qui est la suivante :



On peut utiliser le *help* comme cela a été fait dans les simulations précédentes. Des indications sont fournies sur le modèle et sur la façon d'opérer les simulations.

Ensuite, cliquez sur *file*. Le menu suivant apparaît

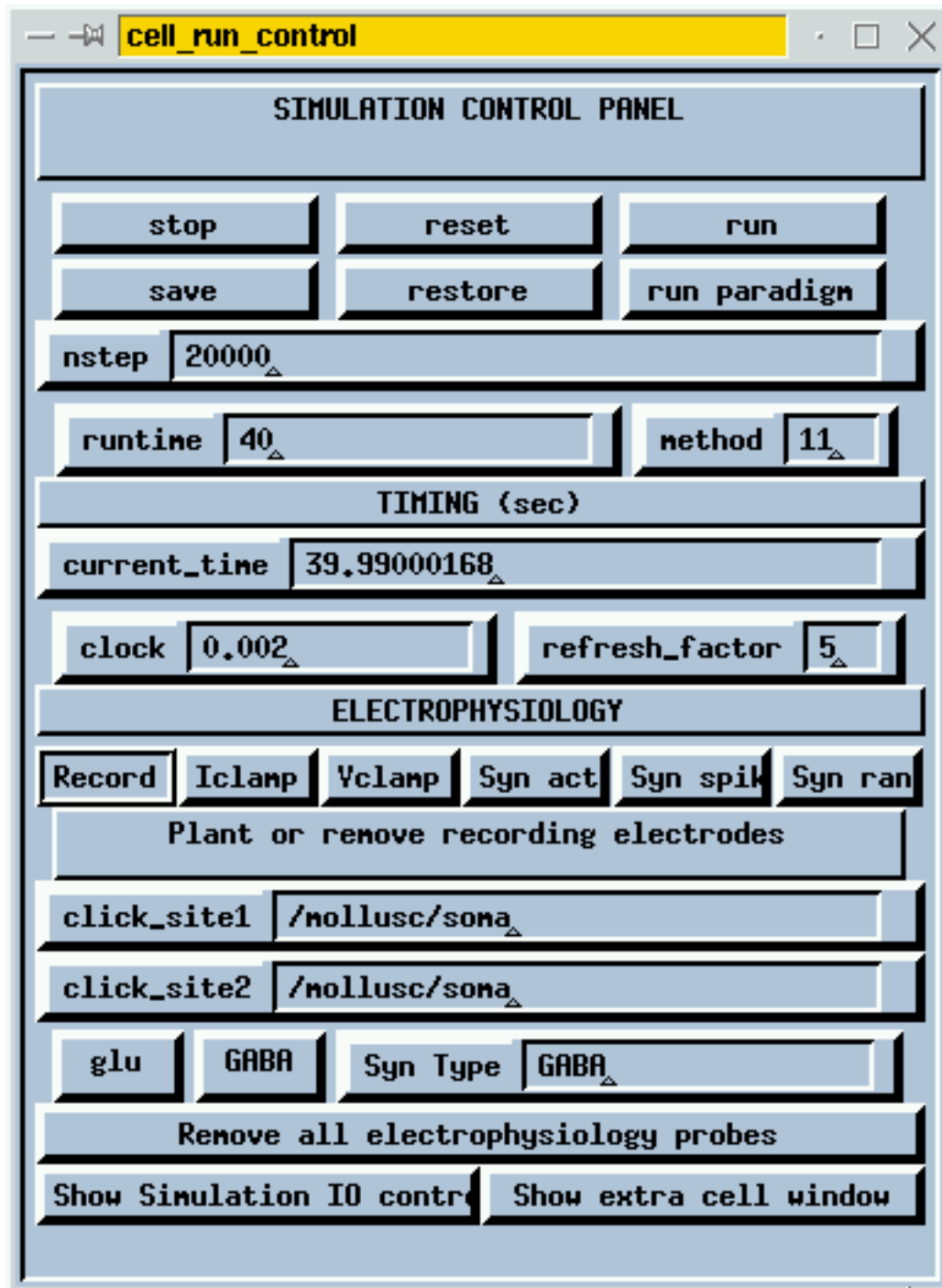


En cliquant dans *Load from file*, on charge le modèle neuronal *mollusc.p* (l'extension *.p* signifie *prototype*). C'est un format de programme qui permet de fonctionner avec des fenêtres et menus standardisés. Ce modèle comporte 1 compartiment et 6 canaux.

En cliquant dans la boîte *Run cell* du menu principal, apparaît le menu ci dessous et 2 fenêtres représentant une cellule (*mollusc xout 1, 2*) et 2 fenêtres (*molluscgraph 1, 2*) représentant un graphe. Sur une fenêtre va apparaître le potentiel membranaire et sur l'autre la concentration interne de Ca^{++} .

Initialement, le bouton *Record* est actif dans le sous menu *Electrophysiology*. On peut injecter des électrodes dans la cellule (dans son soma)! Cliquez dans le soma de chaque fenêtre *mollusc xout 1* et *2*. Des électrodes apparaissent indiquant que des relevés peuvent être effectués.

Après avoir fait *Reset* puis *Run* dans le menu ci dessous, les potentiels membranaires vont apparaître, dans leur variation par rapport au temps dans la fenêtre *molluscgraph 1* et la concentration intracellulaire de Ca^{++} apparaît dans la fenêtre



D'autres boutons dans le menu *Electrophysiology* permettent d'effectuer des expériences en potentiel imposé et en courant imposé. L'injection de courants synaptiques n'est pas implémentée pour ce modèle. Elle pourra l'être pour d'autres modèles, en utilisant cet environnement sous *Neurokit*.

II.1 L'activité autonome en bursts

En l'absence de toute entrée extérieure de courant, le modèle exhibe une activité en bursts. Cliquez sur *Run* dans *Simulation Control Panel* (après avoir fait *Reset*). La simulation représente un phénomène évoluant sur 40 secondes.

Le paramètre *Refresh Factor* (même menu), est fixé à 5. cela signifie que les graphes représentent des évolutions affichant des valeurs tous les 5 pas de temps ($pas = step = \frac{runtime}{nstep} = 2msecondes$ ici). Avec cette valeur, il se peut que les PA ne soient pas réguliers. En diminuant cette valeur, le temps d'exécution est plus long, l'affichage sera plus proche des comportements corrects.

II.2 Interprétation des graphes

La simulation débute avec toutes les conductances des canaux prenant leur valeur asymptotique (X_{∞}, Y_{∞} , voir chapitre D) quand le potentiel est à $-40mV = E_{rest}$. La cellule en fait n'est jamais au repos. Il se peut que le 1^{er} burst soit différent des suivants qui sont identiques entre eux.

Un régime oscillant pour la concentration $[Ca^{++}]$ s'établit, après une période transitoire (quelques secondes) (voir figure 1 ci dessous).

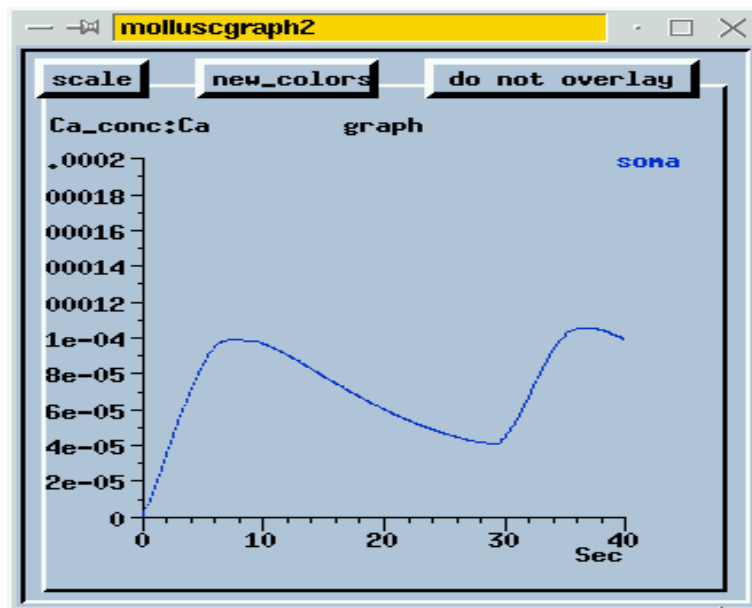


figure 1

Après le 1^{er} burst de PA, (voir figure 3, Chap F), il y a une décroissance lente de V_m (à partir de $-40mV$), atteignant un maximum d'hyperpolarisation de $-58mV$. Le potentiel membranaire alors croît de nouveau. Quand V_m se trouve

au voisinage de $-50mV$, le taux d'accroissement augmente. Quand V_m est proche de $-40mV$, la cellule réémet des PA.

A cet instant, la concentration de $[Ca^{++}]$ est maximum. Durant le burst, cette concentration augmente rapidement, atteignant sa valeur maximum vers la fin du burst. Elle décroît ensuite dans l'intervalle interbursts.

L'interprétation de ces résultats peut être faite en reprenant les arguments développés dans la section III (Chap F) et en examinant les variables d'activation et d'inactivation et leur constante de temps.

Ces variables sont représentées sur la figure 2 (Chap F), et également dans la table 1, pour les valeurs du potentiel de $-40mV$ et $0mV$. Cependant, *Neurokit* permet d'éditer et d'examiner la dépendance en potentiel V des variables d'activation et d'inactivation stationnaires (c.a.d asymptotiques) X_∞ , leur constante de temps τ et les paramètres correspondants de type Hodgkin-Huxley α et β , c'est à dire

$$\alpha(V) = \frac{X_\infty(V)}{\tau(V)}$$

$$\beta(V) = \frac{1-X_\infty(V)}{\tau(V)}$$

On rappelle que X_∞ est la valeur finale (asymptotique) de la solution de l'équation

$$\frac{dX}{dt} = \alpha(V)(1 - X) - \beta(V)X$$

Pour effectuer cette édition, on clique sur le menu *edit channel*. Dans la fenêtre *compt-select* (compartiment sélectionné), sélectionnez le soma en cliquant sur un disque le représentant initialement vert. Il devient rouge et des icones représentant le soma et les types de canaux vont apparaître dans la fenêtre *compt-display*.

Remarque : Si l'on désire fermer ces fenêtres, il suffit de cliquer dans *run cell* du menu principal. Ceci sera vrai pour les 2 autres menus : *edit compt* et *edit cell*.

Cliquez sur l'icone pour le courant B afin de le sélectionner (voir figure 2 ci dessous)

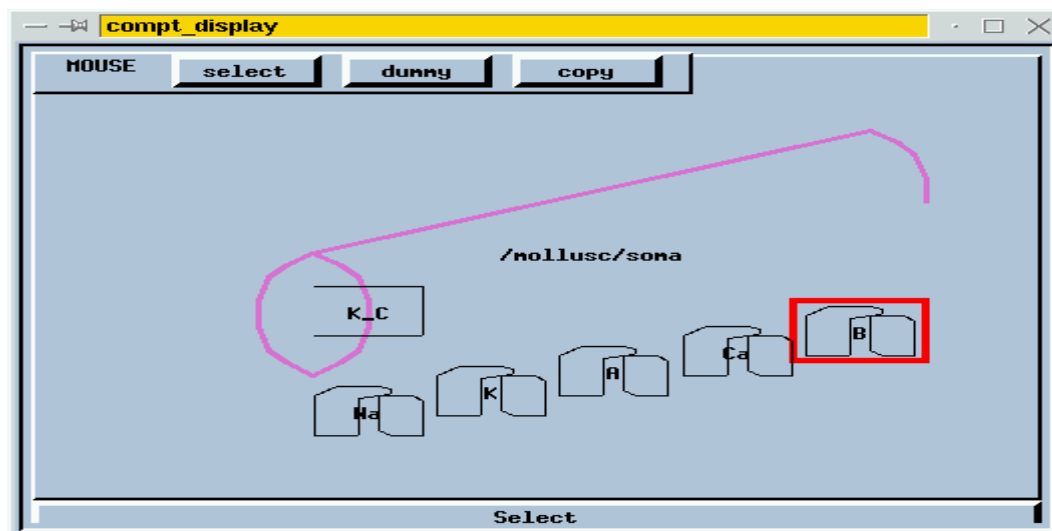


figure 2

Une fenêtre *channel-param* apparaît et un bouton *gate*. Ceci désigne soit la variable X d'activation du canal B , soit la variable Y d'inactivation. La variable X se trouve par défaut. Pour passer à la variable Y , il suffit simplement d'effacer X et de taper Y puis *Return*. En tapant *Return*, quand la variable est positionnée sur X , on obtient le réseau de courbes suivant, analogue à la figure 2, Chap F.

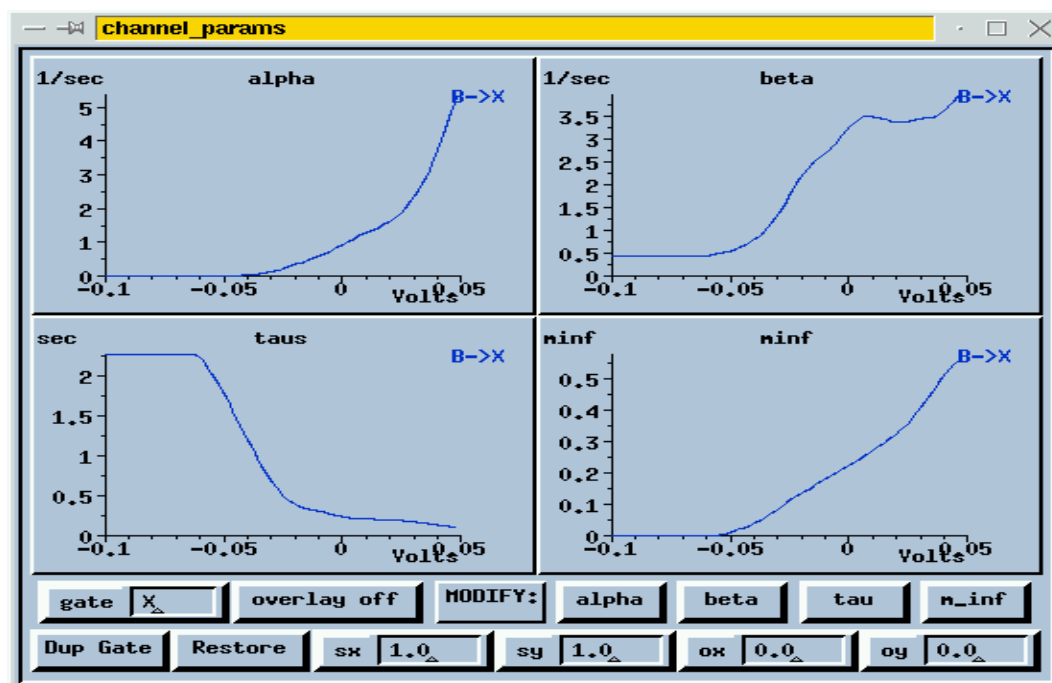


figure 3

III. Modélisation de cellules pyramidales (*programme CA3.p*)

III.1 Initialisation

Dans un premier temps, on copie le répertoire *traub91* dans son répertoire de travail. Le nom de ce répertoire a été choisi en référence aux travaux de Traub (et collaborateurs) qui ont porté sur des cellules CA3. Comme précédemment, on se positionne dans *traub91*, on lance *genesis*, puis on tape *Neurokit* au clavier, après le prompt *genesis* >.

Puis, on utilise le menu *file* pour charger le fichier de la cellule par défaut qui ici est *CA3.p*, au lieu de *mollusc.p*.

Après avoir fait *Run cell*, le menu *Simulation Control Panel* apparaît ainsi que *CA3Xout1* et *CA3graph1*. On dispose 2 électrodes d'enregistrement. Pour cela, dans le menu *Electrophysiology*, cliquez sur le bouton *Record*.

Puis cliquez sur le soma de *CA3Xout1* (compartiment de taille la plus importante). Une électrode apparaît. Dans *click_site1*, apparaît */CA3/soma*.

Ensuite cliquez sur un compartiment dendritique (situé sur la partie droite, par exemple). Dans *click_site2*, apparaît */CA3/apical_14*, par exemple, suivant le lieu où s'est effectuée la sélection.

Si en cliquant *intempestivement* (!) dans la fenêtre, une électrode n'est pas positionnée correctement dans le compartiment désiré, recommencez l'opération après avoir cliqué dans *Remove All Electrophysiology Probes*. Ceci se produit généralement quand on sélectionne la fenêtre *CA3Xout1* en ne cliquant pas dans la partie supérieure de la fenêtre (appelée barre de sélection de la fenêtre).

III.2 Injection de courants

L'injection de courant (constant) se fait en cliquant sur *Iclamp* du sous-menu *Electrophysiology* du menu *Simulation Control Panel*. Dans *CA3Xout1*, le bouton *Addplot* devient *inject*. Taper une valeur, par exemple 0.2, sur la même ligne que *inject* (valeur en NanoAmpères). Ne pas oublier de taper *Return*.

Cliquez ensuite sur le soma de la fenêtre *CA3Xout1*. Une nouvelle électrode apparaît indiquant qu'un courant peut être injecté dans ce soma.

Dans le menu *Simulation Control Panel*, faire alors *Reset* puis *Run*.

Dans *CA3graph1*, on a :

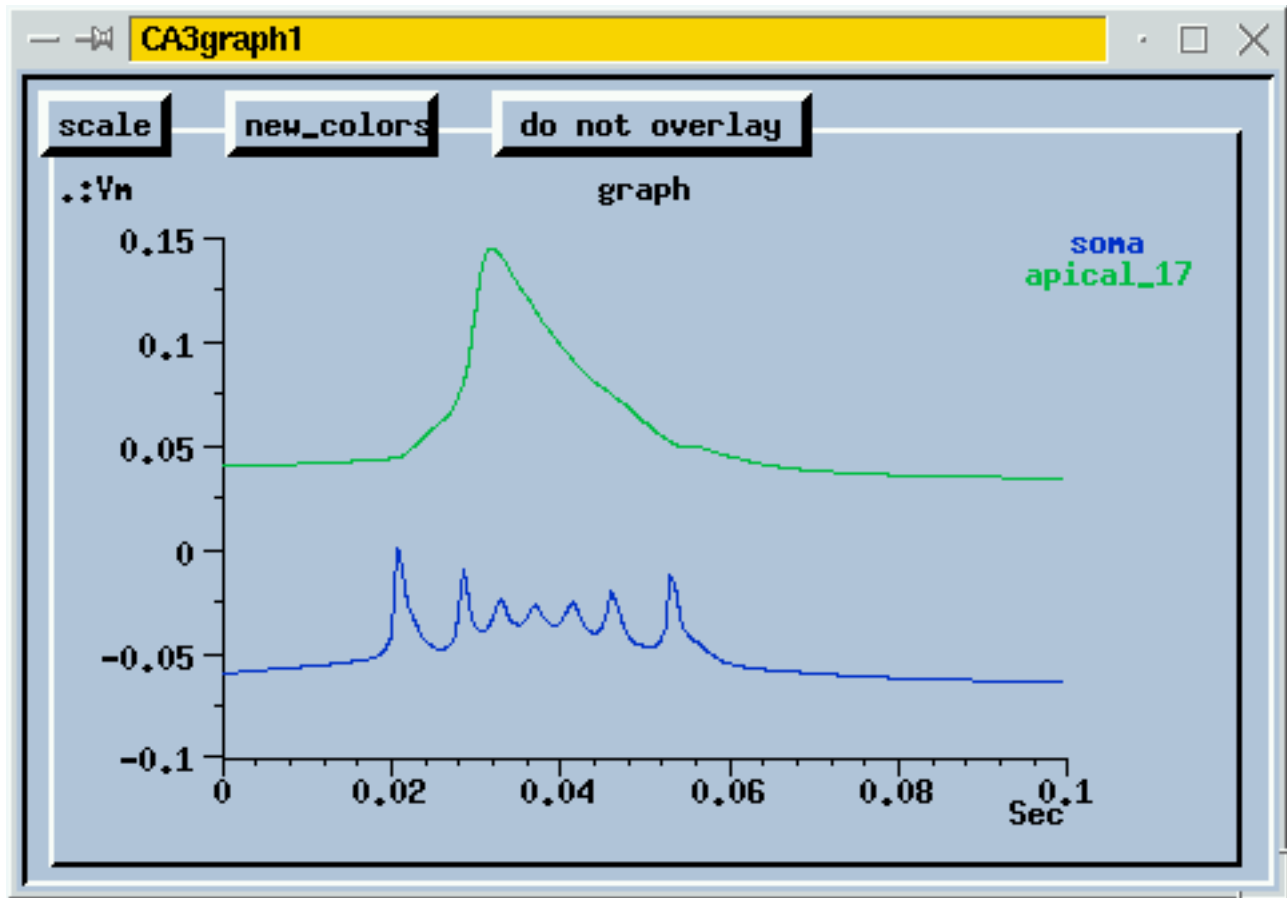


figure 4

III.3 Affichage de la conductance Ca

Cliquez sur *Show Extra Cell Window*. Apparaissent *CA3Xout2* et *CA3graph2*. Dans *CA3Xout2*, le menu de *Scale* affiche *Cofield Gk* et *Fieldpath Ca*. *Cofield* désigne la variable qui est représentée graphiquement, *Fieldpath* contient la localisation du *champ (field)* devant être représenté, c.a.d. ici le canal Ca . Fermer le menu de *Scale* en cliquant sur *Apply And Vanish*.

On insère une électrode d'enregistrement dans le soma en cliquant dessus (Ne pas oublier de cliquer sur *Record*). Puis *Reset* et *Run*.

III.4 Affichage d'autres conductances

Les courants ioniques entrant dans l'activité de ces cellules CA3 sont dénommés ici : Na , K_DR (*Potassium retardé, "delayed rectifier"*), K_AHP (*courant Potassium de post hyperpolarisation, Afterhyperpolarisation*), K_C (*courant C*),

K_A (*courant A*). Il s'agit d'afficher les valeurs de ces courants (ainsi que les conductances correspondantes).

****Courant Na** : Tapez *Ik* dans *Cofield* et *Na* dans *Fieldpath*. Puis *Apply and Vanish*. Pour la conductance correspondante, tapez *Gk* dans *Cofield*.

Pour avoir l'activation de *Na*, c.a.d la variable *X*, tapez *X* dans *Cofield*. Quelles valeurs faut il donner à *ymin* et *ymax*. De même pour la variable d'inactivation.

****Courant K_C** : Changez d'échelle car la conductance *C* est 10 fois plus faible que la conductance *Na*. Si une erreur est faite dans l'écriture du canal, par exemple *K-C* au lieu de *K_C*, le graphique ne s'effectue pas.

Représentez sur un même schéma le courant *Na* et la conductance de ce canal. Prendre des échelles adéquates. Idem pour les (éventuelles) variables d'activation et inactivation. Utilisez la figure 2 chap F pour cela.

****Courant K_DR** : mêmes questions .

****Courant K_AHP** : Ce courant n'a pas été considéré jusqu'à présent. Pour pouvoir le représenter par les mêmes méthodes, il est judicieux d'avoir un ordre de grandeur pour ses valeurs, ainsi que son signe (en fait *négatif*, d'après sa dénomination).

On peut avoir accès à cette information par les moyens déjà rencontrés, utilisés à l'aide de l'interpreteur *genesis*, autrement dit à l'aide de *showfield*.

Pour cela, il faut d'abord identifier l'*objet* associé à *K_AHP*. On effectue les commandes *le* et *ce*. Tout d'abord *le* pour constater les objets disponibles. Puis *ce* .. (avec un espace entre *ce* et ..) et *le* qui affiche, parmi les objets, celui qui nous interesse, c.a.d. *CA3*. Puis *ce CA3*, puis *ce soma*, puis *le*, ce qui affiche :

Ca_Conc (concentration de Ca^{2+})

Ca (courant *Ca*)

K_AHP

Na

K_DR

K_C

K_A

Pour avoir la valeur du courant *K_AHP*, à l'instant où s'est terminée la simulation, tapez : *showfield K_AHP -all* ce qui affiche la valeur du courant *K_AHP* dans le champ *Ik*.

Remarque : Il n'y a pas de variable d'activation et d'inactivation pour ce courant. L'équation pour ce courant ne fait pas intervenir de telles variables.

III.5 Concentration interne d'ions Ca^{2+}

Dans la fenêtre *CA3Xout2*, sélectionnez *Scale* puis tapez *Ca_Conc* dans *Field-path* et *Ca* dans *Colfield*. Rappelons que l'information sur cette concentration $[Ca^{2+}]$ est également accessible par *showfield* comme précédemment, pour avoir son ordre de grandeur, en *nM*, c.a.d. en Nanomoles par litre ($10^{-6} moles/m^3$).

On va vérifier que la concentration $[Ca^{2+}]$ vérifie une équation de la forme

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = B I_{Ca} - \frac{[Ca^{2+}]}{\tau} \quad (G.1)$$

qui traduit la façon avec laquelle le courant I_{Ca} (caractérisé plus haut) varie en fonction des variations de concentration interne de Ca^{2+} . La valeur du courant I_{Ca} est accessible dans le *champ Ik* de *CA3/Ca*, par *showfield*.

Vérifiez la loi (G.1) en déterminant les concentrations $[Ca^{2+}]$ à, par exemple 0.05sec, et (0.05 + 0.001)sec et en effectuant

$$\frac{[Ca^{2+}](0.051) - [Ca^{2+}](0.05)}{0.001} \simeq B I_{Ca}(0.051) - \frac{[Ca^{2+}](0.051)}{\tau} \quad (G.2)$$

On peut avoir les valeurs de B et τ par *showfield* de *Ca_Conc*, B étant exprimé en *moles/ampere/m³* et τ étant exprimé en *secondes*.

IV Blocage des canaux Ca^{2+}

On va déterminer dans quelle mesure le blocage des canaux *Ca* annule le comportement à bursts de ces modèles neuronaux.

Pour cela, on clique sur *edit cell* afin de mettre la densité de conductances *Ca* à 0 dans *chaque* compartiment.

En activant *edit cell*, 4 fenêtres apparaissent *compt_lib_form*, *compt_display*, *compt_select* et *cell_parameters*.

On visualise les caractéristiques de chaque compartiment en cliquant en différentes positions sur le graphique représentant la cellule dans la fenêtre *compt_select*.

Etant initialement vert, le compartiment sélectionné devient rouge et les canaux présents dans ce compartiment apparaissent dans la fenêtre *compt_display*.

Par exemple, le 1^{er} compartiment *CA3/basal_1* ne possède aucun canal (il est passif). Le 2nd, intitulé *CA3/basal_2* fait apparaître un canal *Ca*, un canal *K_AHP* et un canal *K_C*.

Cliquez sur l'icone représentant ce canal *Ca* dans la fenêtre *compt_display*. Dans la fenêtre *cell_params*, avec le menu *cell_parameters*, apparaissent les paramètres de ce compartiment vu comme un cylindre (longueur, diamètre) et le canal *Ca*, dont les variables d'activation *X* et d'inactivation *Y* sont données dans les tables de valeurs intitulées *Tabchannel*.

La conductance maximum $\overline{g_{Ca}}$ (en *Siemens/m²*) est affichée et le potentiel d'équilibre E_{rev} également (en *mV*).

Pour bloquer ce canal, il suffit de mettre $\overline{g_{Ca}}$ à 0 (puis *Return*!). Dans la fenêtre *compt_select*, sélectionnez le compartiment suivant et recommencez l'opération ($\overline{g_{Ca}} \rightarrow 0$).

Mettez à 0 toutes les conductances *Ca*. Vérifiez que l'opération a bien été effectuée en reparcourant toute la cellule.

Indiquez la forme finale des patterns obtenus.

IV Firing patterns : du burst au train de PA

On sait expérimentalement que les cellules pyramidales CA3 peuvent avoir des modes de décharges différents quand l'injection de courants dans le soma prend des valeurs différentes. Ils émettent des bursts pour des courants de l'ordre de 0.1, 0.2nA.

A partir d'un certain seuil dans l'amplitude du courant injecté, la cellule CA3 émet des trains réguliers de potentiels d'action. Déterminez ce seuil.

On pourra changer la fréquence des affichages en modifiant, au cours de l'exécution, le paramètre *Refresh_factor*, en vérifiant que cela ne modifie pas fondamentalement cet affichage.

V Enregistrement des résultats dans des fichiers

Il peut s'avérer utile, pour des exploitations de résultats, d'enregistrer les valeurs de certaines variables dans des fichiers, obtenant ainsi des tables de valeurs sous forme de 2 colonnes, l'une donnant les valeurs des différents instants au cours desquels la simulation s'est développée, l'autre colonne donnant les valeurs à ces

instants de la variable considérée ($V_m, I_{Na}, g_{Ca}, [Ca^{2+}], \dots$).

Pour cela cliquez sur *Show Simulation IO Control* (IO pour Input Output). Supposons que l'on désire sauver les valeurs de V_m dans un fichier. Dans la boîte de dialogue *Save field* positionnez le bouton sur le mode *Ascii*. Un autre choix est possible : *binary*.

Dans la boîte *field* entrez au clavier V_m (V_m), pour *fieldpath* entrez */CA3/soma*. Enfin donnez un nom à votre fichier dans la rubrique *field file*, par exemple *Vm1.dat*.

Dans *infofile*, il est possible d'inscrire des commentaires concernant le fichier de valeurs que l'on vient de créer. Donnez un nom à *infofile*. Au niveau *notes*, on inscrit des commentaires, par exemple : Injection de courant de 0.5nA, fichier pour V_m .

Exercice 1 :

La cellule *L11* de l'Aplysie est un pacemaker de type "beater" (ou batteur) et non pas un générateur de bursts (voir Figure 1, Chap F, partie B) comme également la cellule *R15* du même animal (modélisé par *mollusc.p*). Il a été estimé que dans *R15*, la densité de canaux *B* est 6 fois plus grande que dans *L11*, que la densité de canaux *Ca* à haut seuil y est 8 fois plus grande que dans *L11* et que la densité de canaux *K_C* est 23 fois plus grande que dans *L11*.

A l'aide de *edit cell*, transformez le modèle pour *R15* d'un générateur à bursts en un "batteur" pour *L11*. Aucun courant extérieur n'est injecté.

Exercice 2 : Fonctions de transfert

On caractérise à présent la dépendance des fréquences de décharge de *L11* en fonction du courant injecté, en représentant la *fonction de transfert*. Mettre *run-time* à 20secondes. Afin de déterminer avec précision les intervalles interspikes, on inscrit dans un fichier les valeurs du potentiel membranaire V_m , comme cela est indiqué Section V chapitre G.

Quand la simulation est terminée, en se positionnant sur un nouvel écran, et en se plaçant dans le répertoire *burst* (où a été sauvegardé le fichier), on édite le fichier intitulé *testVm0* (nom donné par défaut, qui peut être changé) à l'aide de *kedit* c'est à dire : on tape au clavier, dans une fenêtre de commande, *kedit testVm0&*

(ne pas oublier de taper &, cette opération permet de lancer éventuellement une autre commande).

Ceci affiche les valeurs du temps et de V_m . Afin de repérer efficacement les instants de décharge, en remarquant que les valeurs du potentiel sont positives durant les PA, on utilisera la fonction *chercher* du menu *edition* de *kedit*, en positionnant le curseur en fin de fichier. Puis, à l'aide de *chercher en arrière*, on tape comme texte à rechercher 0.(avec un espace avant 0). Toutes les valeurs négatives seront ainsi évitées et le curseur se positionnera sur l'instant de déclenchement des PA.

On note les 6 dernières valeurs de ces instants dans un tableau $PA1, PA2, \dots$, avec les intervalles *interPA* (en secondes), la moyenne de ces intervalles *Inter* (en secondes), la fréquence de décharge moyenne (en hertz) $frequency = Inter^{-1}$, la valeur du courant injecté *Inj*(en NanoAmpères).

Effectuez ces relevés pour *Inj* variant de $-0.2nA$ à $30nA$. Les valeurs de *Inj* seront plus nombreuses dans la région $[-0.2, 5.0]$ que dans la région $[5.0, 30.0]$.

Ensuite, on stocke les valeurs de *Inj* et *frequency* dans 2 colonnes d'un fichier intitulé *transfert.dat*. Pour cela, on tape au clavier *kedit transfert.dat*&. On entre alors au clavier les valeurs de *Inj* et de *frequency*, sur chaque ligne, avec un espace entre les 2 valeurs. Ne pas oublier de faire *enregistrer* à la fin de la saisie.

Enfin, on représente cette fonction de transfert à l'aide du logiciel de représentation graphique *gnuplot*. Pour cela, on active un nouvel écran. On se place dans le même répertoire. On lance la commande *gnuplot*. Après le prompt *gnuplot*, qui indique que l'on se trouve dans l'environnement du logiciel, on tape au clavier *plot 'transfert.fat' with lines* (on pourra taper *plot 'transfert.fat' w l*). Le tracé avec des points (en abrégé *p*) plutôt qu'avec des lignes se fait avec l'ordre *plot 'transfert.fat' w p*.

Représentez la fonction de transfert et imprimez la.

Exercice 3 : Rôle du courant A sur le codage en fréquence (*mollusc.p*)

Dans un premier temps, supprimez les canaux *Ca*, *B* et *K_C*. On notera auparavant, avec *edit cell*, les valeurs des conductances maximum (par défaut) pour ces canaux.

Le courant A étant conservé, en l'absence de courant B (qui est > 0), il n'y a pas de production de potentiel d'action. Déterminez la fréquence moyenne de décharge par la méthode utilisée dans l'exercice 2 pour $I = 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30nA$.

Utilisez *gnuplot* pour représenter la fréquence de décharge en fonction du courant injecté.

Effectuez les mêmes relevés en supprimant le courant A. Représentez sur le même graphique les 2 tracés.

Interprétez ces résultats en termes des propriétés du courant A (voir chap F, pages 19 et 20).

Exercice 4 : Actions de pulses de courant hyperpolarisant

1. Tout d’abord, on considère de telles actions sur des axones décrits par des modèles de type Hodgkin Huxley. On se positionne dans le répertoire *squid* et on lance *squid.g*. On se place dans le mode *Iclamp* avec les paramètres *Pulse 1 current* : $-0.1 \mu A$, *Delay* = 0, *width* = 10 ms.

Observez le “rebond” post hyperpolarisation.

Interprétez ce phénomène par inspection des variables d’activation et inactivation du canal Sodium telles qu’elles peuvent être représentées en cliquant sur le bouton *State Plot*.

2. On effectue une expérience du même type avec le système décrit par *mollusc.p*. Introduisez des électrodes d’enregistrement et d’injection de courant. Afin de visualiser les variables d’activation et d’inactivation du canal Sodium, il suffit de changer la variable *Ca* affichée dans *molluscgraph2* en la variable *X* (ou *Y*) de *Na*.

Pour cela, dans la fenêtre *molluscout2*, cliquez sur *scale* puis tapez *colfield X* et *fieldpath Na* (idem pour *Y* par la suite).

Lancez l’exécution pendant 15 secondes avec $I=0$ puis (sans faire *reset*) pendant 5 secondes avec $I=-5nA$ (sans faire *reset*) et enfin pendant 15 secondes avec $I=0$.

Quelle différence note t-on avec les tracés de 1)? Interprétez en termes des variables d’activation et d’inactivation du canal Sodium.