

# Dynamique du seuil d'excitabilité des neurones

Jonathan Platkiewicz<sup>1</sup> & Romain Brette<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique, UPMC Univ Paris 06, UMR 7222, Paris, France

<sup>2</sup> Laboratoire Psychologie de la Perception, CNRS and Université Paris Descartes, Paris, France

<sup>3</sup> Département d'Etudes Cognitives, Ecole Normale Supérieure, Paris, France

platkiewicz@isir.upmc.fr

**Résumé.** Les neurones transmettent les signaux sous la forme de trains d'impulsions électriques : une impulsion est générée et propagée si l'intensité du signal d'entrée est plus grande qu'une quantité critique, autrement aucun signal n'est transmis. Cette quantité critique, appelée seuil d'excitabilité, a été observée comme fortement variable et adaptative dans différents enregistrements *in vivo*. Nous nous sommes intéressés à ce phénomène du point de vue de la modélisation. Nous avons essentiellement proposé un modèle bidimensionnel à condition de décharge explicite permettant de reproduire les différents traits caractéristiques de la variabilité et de la dynamique du seuil. Dans ce modèle, les non-linéarités du système n'interviennent plus que dans la condition de déclenchement des impulsions. De plus, ses paramètres peuvent être directement déduits des grandeurs biophysiques de l'excitabilité. Enfin, des validations de ce modèle ont été faites à partir de simulations numériques de modèles physiologiques détaillés de neurones corticaux.

**Abstract.** Neurons transmit signals by emitting trains of electrical spikes : a spike is generated and propagated provided that the strength of the input signal is larger than a critical quantity, otherwise no signal is transmitted. This critical quantity, called the excitability threshold, has been shown to be highly variable and adaptive by *in vivo* recordings. We have studied this phenomenon from a modeling point of view. Our main contribution is a two-dimensional model with an explicit firing condition which allows to reproduce the different characteristic features of threshold variability and dynamics. Interestingly, the model nonlinearity comes from the spiking condition only. Moreover, its parameters can be directly linked to excitability ones. At last, this model has been validated by simulating detailed physiological models of cortical neurons.

## 1 Introduction

Les neurones convertissent un signal électrique continu, le potentiel membranaire, en un signal électrique discret, le train de potentiels d'action (PA). Il est admis que les signaux physiques reçus par les récepteurs sensoriels sont transmis, codés et traités par le système nerveux au moyen de ces trains d'impulsions électriques. Dans la conception traditionnelle du codage nerveux en neurophysiologie, seule la fréquence de décharge importe [1]. Plus récemment, de nombreuses évidences expérimentales et théoriques ont remis en cause cette conception, soulignant l'importance de l'instant de chaque impulsion à la milliseconde près dans le codage nerveux [2].

Il existe deux grandes classes de modèles pour décrire cette transduction du signal par les neurones : les modèles de type Hodgkin-Huxley (HH) et les modèles de type intègre-et-tire (IT). Les premiers modèles sont basés sur le modèle développé par Hodgkin et Huxley pour décrire le phénomène de génération et de propagation des PA dans l'axone géant du calamar [3]. Ils ont l'avantage de donner une description de l'excitabilité d'une membrane à partir de ses caractéristiques biophysiques. Néanmoins, cette précision biophysique va de pair avec une grande complexité mathématique : équations non linéaires, nombre de variables élevé et nombre de paramètres très élevé. A contrario, les seconds types de modèles, basés sur les travaux pionniers de Lapicque [4], sont beaucoup plus simples du point de vue mathématique. La principale caractéristique de ces modèles est de rendre explicite la condition de décharge. Cependant, bien qu'inspirés de la biophysique des membranes excitables, ces modèles sont essentiellement phénoménologiques. De nombreuses études expérimentales récentes ont confirmé la pertinence des modèles IT pour décrire la réponse des neurones du cortex [5]. Par ailleurs, il a été proposé qu'au contraire de

l'axone du calamar, une des caractéristiques typiques de l'initiation des PA dans les neurones corticaux est la conjonction d'une variabilité élevée du seuil et d'un déclenchement brusque des PA [6], modélisable plus directement par les modèles IT. Ainsi, il semble que cette classe de modèles soit plus pertinente dans le cadre de la modélisation de la dynamique des neurones et des réseaux neuronaux du système nerveux central.

Dans cet article, nous présentons un modèle IT à seuil dynamique basé sur une analyse biophysique des neurones centraux et établi de façon beaucoup plus détaillée dans nos études précédentes [7,9]. Nous allons exposer tout d'abord sa formulation mathématique et son interprétation biophysique. Nous verrons que ce modèle IT peut-être vu comme une généralisation du modèle IT à fuite standard. Nous présenterons ensuite succinctement les différentes approximations qui ont permis d'aboutir à ce modèle à partir d'un modèle réaliste de neurone cortical de type HH. Nous verrons que malgré le grand nombre d'approximations réalisées, nous avons obtenu plusieurs validations importantes confirmant sa pertinence. Enfin, nous exposerons quelques propriétés dynamiques intéressantes de ce modèle. Nous montrerons comment il permet de renforcer l'hypothèse de l'importance de la précision temporelle dans le codage neuronal.

## 2 Modèle intègre-et-tire inactivant

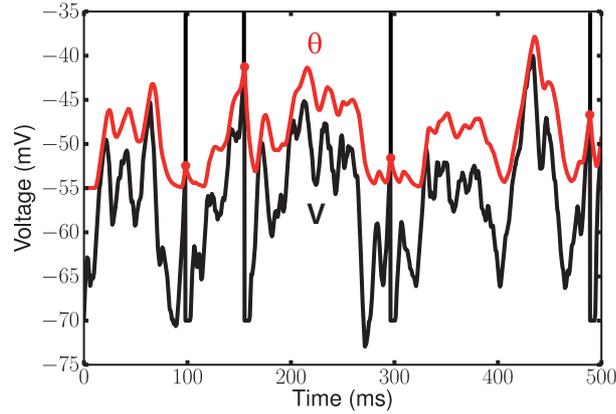


FIG. 1. Modèle intègre-et-tire (IT) inactivant soumis à un bruit coloré. Les traits noir et rouge représentent respectivement la dynamique de  $V$  et de  $\theta$ . Les points rouges correspondent aux déclenchements des impulsions, représentées par les barres verticales ajoutées manuellement. (Adapté de [9])

Soit  $V$  et  $\theta$  deux grandeurs réelles telles que  $V \leq \theta$ . Dans le modèle IT inactivant proposé dans l'étude [9], la dynamique de ces grandeurs est donnée par les équations :

$$\begin{aligned}\tau_{\theta}\dot{\theta} &= a(V)(V - V_1) + \theta_0 - \theta \\ \tau\dot{V} &= V_0 - V + I\end{aligned}$$

avec :

$$a(V) = a, \text{ si } V > V_1 \quad a(V) = 0, \text{ si } V < V_1$$

où  $I$  est la variable d'entrée du modèle et  $a$ ,  $V_0$ ,  $V_1$ ,  $\theta_0$ ,  $\tau$ ,  $\tau_{\theta}$  sont des paramètres fixés. Quelques précisions supplémentaires peuvent être données sur ces paramètres et leurs ordres de grandeur :  $a$  est positif et est en général voisin de 1 ;  $\tau$  et  $\tau_{\theta}$  sont positifs ;  $V_0$ ,  $V_1$ ,  $\theta_0$  sont négatifs et on a en général  $V_0 < V_1 < \theta_0$ . Dès que  $V \geq \theta$ ,  $V$  est réinitialisé à une valeur prédéterminée (en général  $V_0$ ) et  $\theta$  aussi peut être réinitialisé.

Enfin, une période réfractaire peut être ajoutée au modèle en posant des conditions supplémentaires sur la réinitialisation de  $V$  ou de  $\theta$ .

Ce modèle peut être réduit à un modèle IT à fuite standard en prenant  $a = 0$  et  $\tau_\theta \ll \tau$ . En effet, nous avons alors en permanence  $\theta = \theta_0$ . Un modèle très similaire a été proposé par [10]. Néanmoins, ce modèle ne prenait pas en compte le caractère linéaire rectifié de la dépendance au voltage du seuil à l'état stationnaire. De plus, il a été établi à partir d'une analyse biophysique du rôle des canaux potassiums, alors que le modèle que nous proposons est basé sur une étude de l'inactivation des canaux Na. Comme nous l'avons justifié dans une étude précédente [9], il est plus plausible que ce dernier mécanisme soit le facteur prédominant de modulation du seuil.

Sans entrer dans les détails de la construction biophysique de ce modèle, nous pouvons donner son interprétation biophysique. Pour l'équation de  $V$ , l'interprétation est classique :  $V$  représente le potentiel membranaire,  $I$  le courant membranaire,  $V_0$  le potentiel de repos et  $\tau$  la constante de temps membranaire. En somme, cette équation revient à négliger toutes les contributions des courants ioniques voltage-dépendants à la dynamique du voltage avant le déclenchement du PA. La condition de réinitialisation de  $V$  après franchissement du seuil provient de l'approximation que la phase de montée des PA est quasi-instantanée. L'équation du seuil a été établie dans les deux études biophysiques que nous avons faites sur l'excitabilité des neurones [7,9]. Ainsi,  $\theta$  représente naturellement le seuil de déclenchement des PA et plus précisément le voltage au seuil de courant,  $\theta_0$  est directement associé au seuil de charge et dépend uniquement des caractéristiques des canaux Na,  $V_1$  représente le voltage typique d'inactivation des canaux Na,  $a$  le rapport entre pente d'activation et d'inactivation et  $\tau_\theta$  correspond à la constante de temps typique d'inactivation.

### 3 Approximations et pertinences physiologiques

Une série d'approximations permet de conduire à l'équation linéaire proposée pour la dynamique du seuil. Cette série d'approximations est faite à partir d'un modèle générique de neurone central de type HH et est présentée en détail dans nos deux études précédentes [7,9]. Tout d'abord, nous avons effectué plusieurs approximations sur la séparation des constantes de temps : l'activation des canaux Na est quasi-instantanée ; l'inactivation des canaux Na est lente à l'échelle de l'initiation des PA ; la conductance totale membranaire est lente sur la même échelle de temps. Ces approximations usuelles sont faites par exemple pour le modèle de Fitzhugh-Nagumo [11], mais dans ce cas les variables ioniques sont supposées lentes à l'échelle de l'évolution du potentiel membranaire, qui est bien plus grande que celle de l'initiation des PA. Nous avons effectué de plus des approximations sur les dépendances en voltage : la courbe d'activation des canaux Na est supposée bien ajustable par une fonction de Boltzmann ; les évolutions du voltage entre deux émissions de PA et pendant le PA sont supposées clairement distinctes. Cette série d'approximations a permis d'établir une équation du seuil en fonction des grandeurs biophysiques. Plus précisément, si on note  $h$  la variable d'inactivation et  $g_{tot}$  la conductance totale membranaire, le seuil peut être simplement exprimé en fonction de ces variables sous la forme :

$$\theta = \theta_0 - k_a \log h + k_a \log \frac{g_{tot}}{g_L}$$

où  $k_a$  représente la pente d'activation des canaux Na et  $g_L$  la conductance de fuite de la membrane. Cette formule s'applique aussi pour des modèles HH multi-compartmentaux, c'est-à-dire pour lesquels la morphologie des neurones et l'inhomogénéité des caractéristiques biophysiques sont prises en compte. Dans ce cas, des approximations supplémentaires sont implicitement faites : seuls les canaux Na au niveau du site d'initiation des PA interviennent dans la détermination du seuil ; la membrane du neurone est isopotentielle avant initiation des PA.

Cette formule confirme des résultats expérimentaux et numériques concernant la densité de canaux Na au niveau du site d'initiation des PA. De plus, elle a été validée à partir de simulations numériques de modèles réalistes de neurones corticaux en présence d'un courant d'entrée bruité comme observé *in vivo* (Fig. 2).

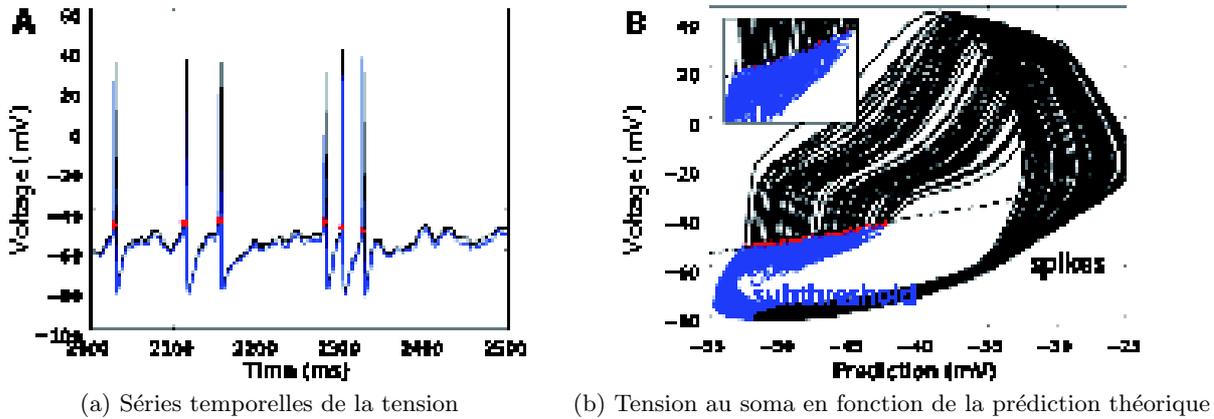


FIG. 2. L'équation générale du seuil proposée prédit correctement les valeurs du seuil dans un modèle réaliste de neurone cortical. Les séries temporelles du voltage au soma (noire) et au site d'initiation des PA (bleue) en réponse à un courant bruité sont représentées en (a). Le seuil est mesuré au soma lorsque  $dV/dt$  dépasse 10 V/s (points rouges). La tension au soma en fonction de la prédiction théorique du seuil est représentée à chaque instant (b). Les impulsions sont tracées en noir, les trajectoires sous le seuil en bleu et les instants de décharge en rouge : les impulsions sont bien initiées lorsque le potentiel membranaire dépasse le seuil théorique. (Adapté de [7])

Pour obtenir la version linéaire de l'équation de la dynamique du seuil, d'autres approximations sont nécessaires. Tout d'abord, nous avons négligé la contribution de  $g_{tot}$  à la modulation du seuil. Nous avons ensuite supposé que les variations temporelles du seuil autour de sa valeur à l'état stationnaire sont faibles. Nous avons aussi supposé que la dépendance au voltage de la courbe d'inactivation peut être ajustable par une fonction de Boltzmann. Enfin, nous avons approximé la dépendance du seuil au voltage à l'état stationnaire par une fonction linéaire rectifiée. Nous n'avons pas directement validé cette équation particulière de la dynamique du seuil. Néanmoins, l'équation du seuil dans le modèle IT inactivant donne une relation entre le seuil et la vitesse d'atteinte du seuil que nous avons pu valider à partir d'une simulation numérique d'un modèle HH réaliste de neurone cortical [9]. Enfin, ce modèle permet de reproduire les différents traits caractéristiques de la dynamique du seuil observée *in vivo* : corrélation positive entre le seuil moyen et le voltage moyen ; corrélation négative entre le seuil et la vitesse d'atteinte du seuil ; dépendance de cette dernière corrélation au voltage moyen ; dépendance de la variabilité du seuil à la moyenne et à la variabilité de l'entrée ; corrélation négative entre le seuil et l'intervalle de temps entre deux impulsions pour une dynamique lente du seuil.

#### 4 Propriétés dynamiques

Le modèle que nous avons proposé présente plusieurs propriétés dynamiques intéressantes, dont certaines ont été observées expérimentalement. Nous avons présenté ces propriétés dans le cadre de l'étude du rôle de l'inactivation des canaux Na dans l'intégration synaptique [9]. Nous avons regardé l'influence de l'adaptabilité du seuil sur la réponse du modèle. Nous avons étudié cet aspect à partir de simulations numériques (Fig. 3). Nous avons fait varier le paramètre  $a$ , réglant la dépendance du seuil au voltage à l'état stationnaire. Le phénomène intéressant intervient lorsque l'entrée moyenne ( $\langle I \rangle$ ) est supérieure au seuil constant ( $\theta_0$ ). En effet, dans le cas où l'adaptation est nulle ou faible (Fig. 3b et 3c), la fréquence de sortie du modèle est principalement déterminée par la moyenne de l'entrée. Cependant, lorsque l'adaptation est importante (Fig. 3d), la fréquence de sortie devient essentiellement fonction de l'écart-type de l'entrée. On peut dire que le modèle se comporte alors plus comme un détecteur de transitoires. De façon intéressante, ce type de réponse a été observé dans les conditions *in vitro* par Arsiero *et al* [8].

D'autres phénomènes dynamiques intéressants peuvent être exhibés pour ce modèle. Notamment, il est possible de déclencher une impulsion avec une perturbation négative (éloignant  $V$  de  $\theta$ ). Plus précisément,

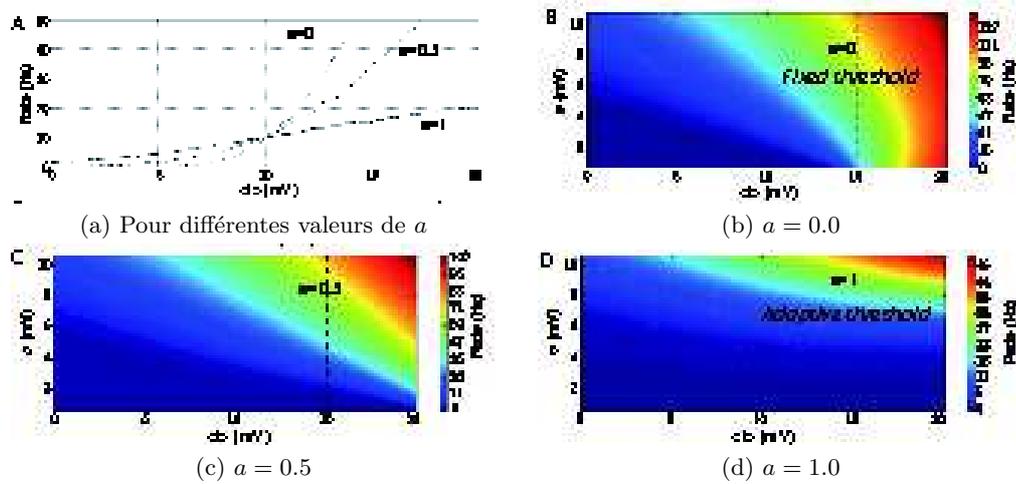


FIG. 3. Fréquence de décharge en fonction de la statistique des entrées. Un modèle IT inactivant soumis à une entrée générée par un processus d'Ornstein-Uhlenbeck a été simulé. Pour chaque sous-figure présentée, la valeur du paramètre  $a$  est fixée et les valeurs de la moyenne et de l'écart-type de l'entrée sont modifiés d'un essai sur l'autre. Fréquence de décharge en fonction de la moyenne de l'entrée pour différentes valeurs de  $a$  (a). L'écart-type de l'entrée a été fixé de telle sorte que le modèle décharge à une fréquence de 10 Hz lorsque le voltage moyen est 10 mV au-dessus du voltage au repos. Fréquence de décharge en fonction de la moyenne et de l'écart-type de l'entrée, sans adaptation du seuil (correspond approximativement au modèle IT standard) (b). La ligne horizontale en pointillés correspond à la courbe en pointillés en (a) et la ligne verticale en pointillés correspond au seuil pour des entrées constantes. (c) et (d) idem à (b) mais avec des valeurs de  $a$  différentes. (Adapté de [9])

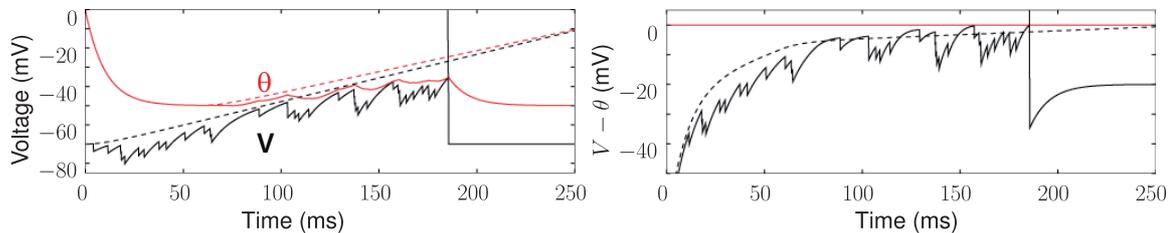


FIG. 4. Des perturbations négatives distribuées temporellement selon un processus de Poisson sont ajoutées à une entrée linéairement croissante. Sans ces perturbations (ligne en pointillés), le seuil est adapté et aucune impulsion n'est déclenchée. Avec ces perturbations (lignes continues), un phénomène de « rebond » permet le déclenchement d'une impulsion. (Adapté de [9])

nous avons simulé un modèle IT inactivant soumis à une entrée linéairement croissante. Sans addition de perturbations, aucune impulsion n'est déclenchée. Par contre, lorsque l'on perturbe le système avec des impulsions d'amplitude très faible et négative, il est possible d'en déclencher (Fig. 4). Ce phénomène est bien connu en neurophysiologie mais n'avait pas été mis en relation avec l'inactivation des canaux Na [11].

## Conclusion

Dans cet article, nous avons présenté un nouveau type de modèle IT. Nous avons vu que ce modèle peut être vu comme une généralisation du modèle IT à fuite standard. Ce modèle a été construit à partir d'une analyse biophysique, permettant ainsi de relier directement ses paramètres à ceux de l'excitabilité. De plus, il peut être vu comme une version minimale d'un modèle HH réaliste de neurone cortical, si seuls les

instants de décharge sont pris en compte. Nous avons vu que ce modèle a obtenu différentes validations empiriques. De plus, il permet de reproduire les différents traits caractéristiques de la dynamique du seuil observés *in vivo*. Néanmoins, d'autres validations expérimentales *in vitro* doivent être faites pour confirmer définitivement la pertinence physiologique du modèle.

Enfin, nous avons vu que ce modèle permet de mettre en évidence simplement différents comportements dynamiques de la réponse neuronale : sensibilité aux fluctuations ; insensibilité à la moyenne notamment aux valeurs élevées de celle-ci ; déclenchement d'une impulsion par perturbation négative. Ce modèle donne ainsi une description biophysique minimale de la décharge des neurones centraux et souligne l'importance de la dynamique de l'excitabilité dans le codage neuronal.

## Remerciements

Ce travail a été soutenu financièrement par le Conseil Européen de la Recherche (ERC StG 240132) : <http://erc.europa.eu/>.

## Références

1. M. N. SHADLEN & W. T. NEWSOME, Is there a signal in the noise?, *Current Opinions in Neurobiology*, **5**, 248–250 (1995).
2. , F. RIEKE, D. WARLAND, R. DE RUYTER VAN STEVENINCK & W. BIALEK, *Spikes : Exploring the neural code*, The MIT Press, (1999).
3. A. L. HODGKIN & A. F. HUXLEY, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *Journal of Physiology*, **117**, 500–544 (1952).
4. L. LAPICQUE, Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation, *Journal de Physiologie*, **9**, 620-635 (1907).
5. C. ROSSANT, D. F. M. GOODMAN, B. FONTAINE, J. PLATKIEWICZ, A. K. MAGNUSSON & R. BRETTE, Fitting neuron models to spike trains, *Frontiers in Neuroscience*, **5** (9), (2011).
6. B. NAUNDORF, F. WOLF & M. VOLGUSHEV, Unique features of action potential initiation in cortical neurons, *Nature*, **440**, 1060–1063 (2006).
7. J. PLATKIEWICZ & R. BRETTE, Impact of sodium channel inactivation on spike threshold dynamics and synaptic integration, non publié.
8. M. Arsiero, H.-R. Lüscher, B. N. Lundstrom & M. Giugliano, The impact of input fluctuations on the frequency-current relationships of layer 5 pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex, *Journal in Neuroscience*, **27**, 3274–3284 (2007).
9. J. PLATKIEWICZ & R. BRETTE, A threshold equation for action potential initiation, *PLoS Computational Biology*, **6**, e1000850, (2010).
10. R. DODLA, G. SVIRSKIS & J. RINZEL, Well-timed, brief inhibition can promote spiking : postinhibitory facilitation, *Journal in Neurophysiology*, **95**, 2664–2677, (2006).
11. E. M. IZHIKEVICH, *Dynamical systems in neuroscience : The geometry of excitability and bursting*, MIT Press (2007).