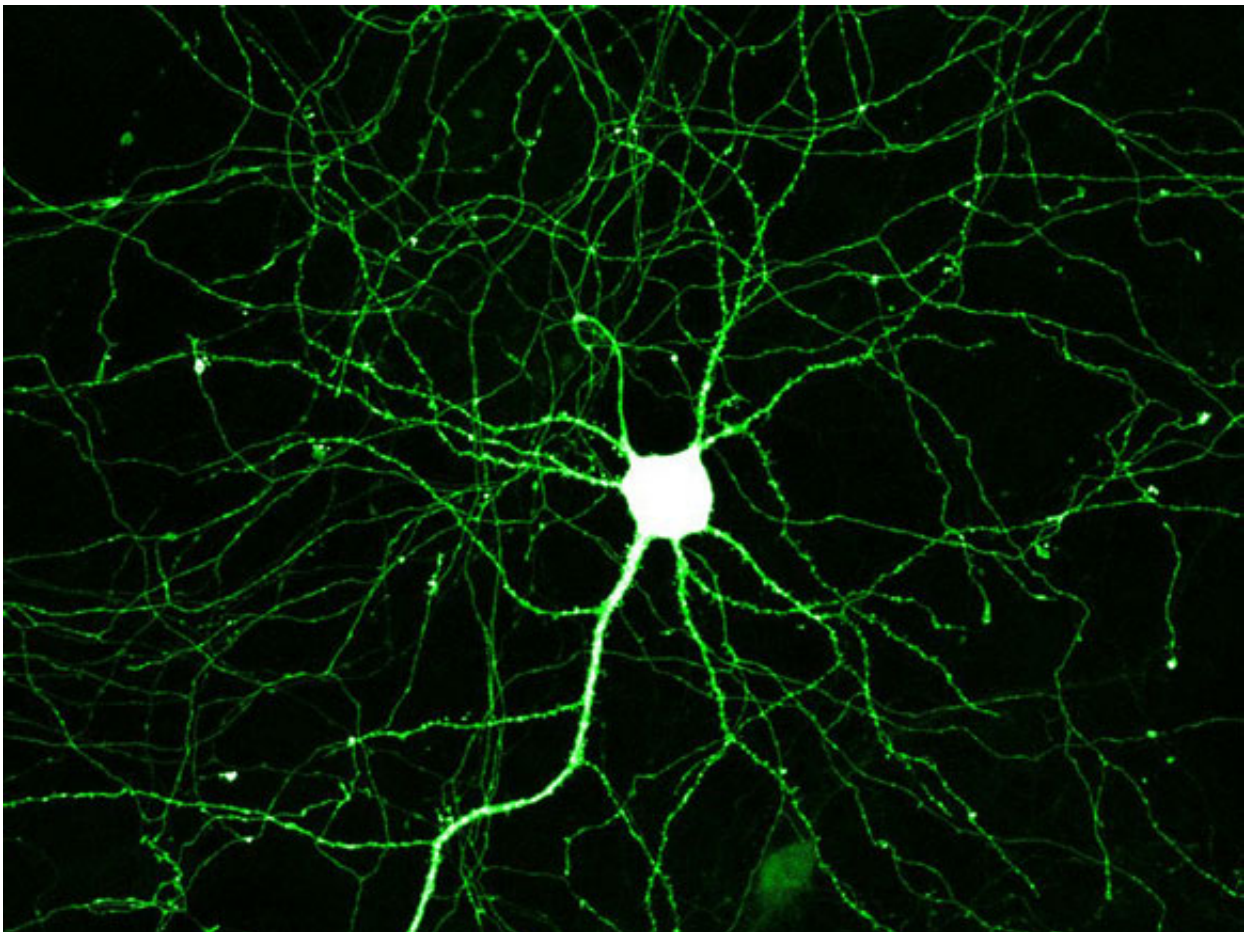


La modélisation mathématique de l'activité électrique d'un neurone

Coralie RENAULT

Juin 2012

École normale supérieure de Cachan, antenne de Bretagne
Sous la direction de Benjamin AMBROSIO¹



1

1. Maître de conférence au laboratoire de Mathématiques Appliquées du Havre

Table des matières

| | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | Le neurone | 3 |
| 1.1 | Généralités | 3 |
| 1.2 | Modélisation des différentes cellules par des composants électrique. | 4 |
| 1.2.1 | La membrane plasmique | 4 |
| 1.2.2 | Les canaux ioniques | 5 |
| 1.3 | Création du potentiel d'action | 6 |
| 1.4 | Le neurone est un système dynamique | 7 |
| 2 | La modélisation de Hodgkin-Huxley | 9 |
| 2.1 | Quelques hypothèses | 9 |
| 2.2 | Le système d'équation | 9 |
| 2.2.1 | Première équation : les canaux à potassium | 10 |
| 2.2.2 | La deuxième et la troisième équation : les canaux sodiques | 11 |
| 2.3 | La quatrième équation : application de la loi de Kirchhoff | 11 |
| 2.4 | Prise en compte d'un paramètre de l'espace | 12 |
| 3 | Simulation du modèle | 12 |
| 3.1 | La variation du potentiel | 12 |
| 3.2 | Vers le modèle de FitzHugh-Nagumo | 19 |
| 3.2.1 | La variation de m dans le temps | 20 |
| 3.2.2 | La variation de la somme de h et n dans le temps | 20 |
| 3.2.3 | Simulation du modèle à deux équations | 22 |
| 3.2.4 | Approximation des nullclines et modèle de Fitzhugh-Nagumo | 24 |
| 4 | Remerciements | 25 |

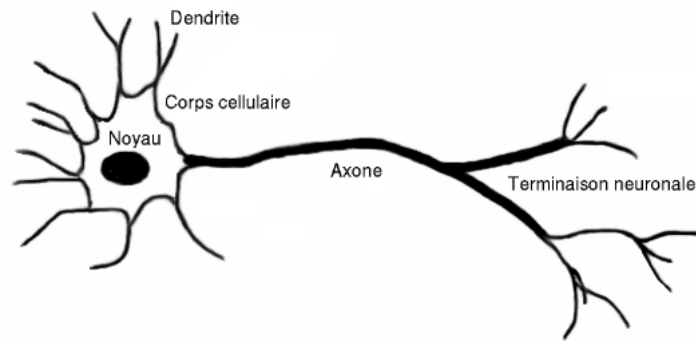


FIGURE 1 – Les différentes parties d'un neurone

Le corps humain est régi par deux systèmes : le système hormonal et le système nerveux. Des échanges d'informations ont lieu entre le cerveau et les nerfs. Par exemple, si on pose la main sur une plaque, l'information est envoyée au cerveau qui renvoie comme ordre de retirer la main. Nous savons que l'information va se transmettre grâce aux neurones. Nous allons donc commencer par expliquer quels sont les mécanismes biologiques qui interviennent et comment on pourrait modéliser les différentes cellules pour pouvoir traduire ce mécanisme par des équations mathématiques. Une fois qu'on aura compris comment ce phénomène se produit, on s'intéressera au modèle de Hodgkin-Huxley. Ils ont mis en place ce modèle en étudiant l'axone géant d'un calamar en 1952. Cette découverte leur permit d'obtenir le prix Nobel de médecine ou physiologie en 1963. Ensuite nous simulerons le modèle grâce au logiciel SCILAB afin de trouver des relations entre les différentes variables. Nous diminuerons donc le modèle précédent à quatre équations en un modèle à deux équations. Nous étudierons enfin les nullclines dans le but de se ramener au modèle de FitzHugh-Nagumo.

1 Le neurone

1.1 Généralités

Le neurone est composé de plusieurs éléments. Nous parlerons ici uniquement de ceux qui interviennent de manière spécifique dans la transmission d'une information. L'influx nerveux passe par les synapses. L'information arrive dans le neurone par l'intermédiaire des dendrites et du corps cellulaires. L'influx nerveux va se propager à l'intérieur de l'axone et se transmettre aux autres neurones par le biais des terminaisons neuronales. La membrane plasmique est constituée de molécules lipidiques et permet de séparer le milieu intra cellulaire et le milieu extra cellulaire. Il existe plusieurs types de neurones, on peut les classer selon plusieurs critères. Par exemple selon leurs fonctions :

- les neurones éfférents qui transmettent l'ordre à partir du système nerveux central vers les cellules exécutrices.
- les neurones afférents qui transmettent l'information à partir des récepteurs vers le cerveau ou la moelle épinière.
- les interneurons qui font le lien entre les deux autres types de neurones.

Les messages de nature électrique sont donc transportés par l'intermédiaire de l'influx nerveux. Il apparaît que lorsque les muscles ou les nerfs entrent en action, des signaux électriques sont émis par des cellules qui sont-elles même excitables. Donc pour résumer :

Une stimulation électrique qui sera appelée stimulus va permettre l'excitation des neurones ce qui va créer un signal électrique qu'on appelle influx nerveux.

Notre but va donc être de modéliser l'influx nerveux par un système électrique.

1.2 Modélisation des différentes cellules par des composants électrique.

1.2.1 La membrane plasmique

Il est possible de mesurer l'activité des neurones, pour cela on utilise des techniques électrophysiologiques dont la technique du courant imposé (patch-clamp). En effet, la membrane plasmique sépare deux milieux : le milieu intra et le milieu extra cellulaire qui sont tous les deux des milieux chargés (donc non électriquement neutre) car ils possèdent des ions. On va introduire deux définitions :

Définition 1

Un ion est un atome ayant perdu ou gagné des électrons.

Définition 2

On appelle tension électrique entre A et B la différence de potentiel entre A et B :

$$u_{ab} = V_a - V_b$$

On va donc imposer un courant V_c que l'on pourra modifier et on va donc mesurer grâce à une sonde (qui agit comme un voltmètre) la différence de potentiel entre les deux milieux séparés par la membrane qui est notée V_m et on appelle cela le potentiel de membrane du neurone. On veut faire en sorte que le potentiel de la membrane soit maintenu constant donc ensuite, on fait entrer dans un amplificateur opérationnel les deux tensions et il en sort un nouveau courant qui est proportionnel à la différence des deux potentiels qu'on fait circuler dans l'axone. Lorsque le courant obtenu à la sortie de l'ampèremètre est constant cela signifie que l'intensité que l'on a correspond à l'intensité cherchée.

Lorsque le neurone n'est soumis à aucun stimulus, on dit que l'on est au repos. On a dit précédemment que chaque milieu possédait des ions. Les ions qui vont nous intéresser sont les ions sodiums, potassiums et chlores. Cependant la répartition des ions n'est pas la même dans les deux milieux. Ainsi les ions Na^+ sont très présents dans le milieu extra-cellulaire tandis que peu présent dans le milieu intra alors que c'est le contraire pour les ions K^+ . Cette différence de répartition s'explique par le fait qu'il existe une concentration très importante d'anions du côté intra qui va attirer les ions potassiums. De plus, il existe des pompes pour le potassium-sodium le long de la paroi qui participent à ce déséquilibre. Le potentiel transmembranaire est donc induit par la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane. Ainsi si on mesure la tension entre le milieu intérieur qui est le milieu dit négatif (car beaucoup d'anions) et le milieu extérieur dit positif on obtient un potentiel dit potentiel de repos d'environ -70 mV. Le potentiel peut varier d'une cellule à l'autre et est une donnée caractéristique pour une cellule.

On va donc modéliser la membrane plasmique par une pile qui va donc générer un courant pour chaque type d'ions.

De plus, la membrane plasmique qui est constituée d'une double couche lipidique forme une couche isolante qui sépare deux milieux chargés. Or si on regarde la définition d'un condensateur :

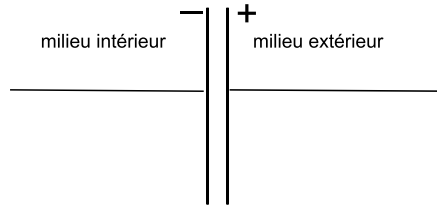


FIGURE 2 – Modélisation de la membrane plasmique par une pile

Définition 3

Un condensateur est constitué de deux armatures séparées par un isolant. Comme le circuit est interrompu, des charges s'accumulent sur les armatures.

Par convention, on note q la charge de l'armature où le courant i arrive. Le condensateur est régi par la loi :

$$q = CU$$

où C est la capacité du condensateur.

De plus, la charge q est reliée au courant i par :

$$i = \frac{dq}{dt}$$

d'où :

$$i = C \frac{dU}{dt}$$

On va donc introduire un condensateur dans notre modélisation.

Lorsque l'état d'équilibre est atteint, les réactions chimiques et les transports microscopiques s'équilibrent.

On introduit le potentiel d'équilibre qui s'exprime grâce à la formule de Nerst :

$$E_q = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[S]_{ext}}{[S]_{int}} \right)$$

avec :

$$\left\{ \begin{array}{l} R \text{ est la constante des gaz parfaits} \\ T \text{ est la température en Kelvin} \\ F \text{ est la constante de Faraday} \\ z \text{ est la valence de l'ion considéré} \end{array} \right.$$

C'est le potentiel pour lequel la concentration s'équilibre entre les deux milieux.

1.2.2 Les canaux ioniques

On a vu que l'influx nerveux était déclenché par un stimulus. Cependant les phénomènes membranaires suivent une loi du tout ou rien qui va dépendre d'une valeur seuil. Il y a donc deux cas :

- Le stimulus est trop faible : rien ne se passe
- Le stimulus dépasse le seuil : le phénomène a lieu c'est-à-dire que le potentiel d'action va apparaître.

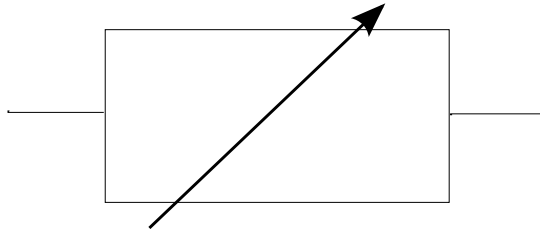


FIGURE 3 – Modélisation d’un canal par une résistance variable

Ainsi si la valeur seuil est atteinte, les deux milieux vont échanger des ions ce qui va entraîner des inversions de polarités successives. Les molécules lipidiques sont hermétiques aux ions donc pour passer d’un milieu à l’autre les ions vont devoir emprunter des canaux ioniques qui sont constitués de molécules protéiques. Chaque canal ionique a une affinité avec un type d’ions, on dit qu’ils sont sélectifs. On parlera des canaux pour le potassium, pour le sodium et pour les fuites (qui sont principalement les ions chlorures). Le gradient électrochimique de chaque ions les guidera lors de leurs déplacements.

Définition 4

Le gradient électrochimique est la différence entre le potentiel de la membrane de la cellule (noté V) et le potentiel d’équilibre de l’ion considéré (noté E_q).

Ainsi si le gradient est positif les ions sortent et si le gradient est négatif ils entrent dans la cellule. On va distinguer deux types de canaux :

- Les canaux qui sont toujours ouverts et qui permettent au potentiel de repos de s’établir. Exemple : les canaux pour les ions chlorures.
- Les canaux voltages-dépendants qui dépendent du potentiel membranaire et donc qui possèdent un capteur de tension qui ouvre le canal lorsqu’il est déclenché. Exemple : les canaux pour les ions sodiums et potassiums.

On peut donc voir que les canaux seront parfois fermés (donc empêcheront les ions d’entrer) parfois ouverts (les ions entrent). On peut donc modéliser les canaux ioniques par des résistances variables. La circulation des ions dépend de la conductance g des canaux :

Définition 5

La conductance d’un conducteur ohmique lorsque R représente sa résistance est :

$$g = \frac{1}{R}$$

Donc la quantité d’ions qui va pouvoir circuler dépend du nombre de canaux ouverts, de sa probabilité d’être ouvert qui dépend du potentiel de la membrane et de la conductance.

1.3 Création du potentiel d’action

On a vu qu’au repos le potentiel de la membrane est environ égal à -70 mV et les canaux sodiques ne sont pas ouverts. On va décrire les différentes étapes :

- Dépolarisation légère : le stimulus va entraîner l’ouverture des canaux sodiques ce qui va entraîner une dépolarisation de la membrane. Les ions Na^+ vont donc entrer dans le milieu intra cellulaire.

- Le potentiel seuil est atteint : c'est-à-dire que tous les canaux permettant le passage des ions sodiques vont s'ouvrir. Cela va entraîner un changement de polarité, la membrane se dépolarise et le potentiel membranaire atteint les 40 mV. Le gradient électrochimique va donc s'inverser et l'entrée des ions sodiques va diminuer.
- La repolarisation : la dépolarisation a entraîné l'ouverture des canaux potassiques donc le gradient électrochimique et de concentration sont dans le même sens.

Définition 6

Le gradient de concentration est la différence entre la concentration de l'ion dans le milieu intra cellulaire et la concentration de l'ion dans le milieu extra cellulaire.

De plus, les canaux sodiques sont ouverts mais inactifs. Ainsi les ions Na^+ ne rentrent plus mais les canaux du potassium vont se refermer plus lentement laissant toujours sortir les ions potassiums. On parle d'une repolarisation de la membrane.

- L'hyperpolarisation : à cause de la sortie massive des ions potassiums, le potentiel de membrane est passé sous le potentiel de repos pendant que les canaux de potassiums continuent de se refermer jusqu'à ce que les deux gradients se rééquilibrent ce qui entraîne l'hyperpolarisation de la membrane.
- Les canaux sodiques sont fermés mais activables et le retour au potentiel de repos se fait grâce à une pompe sodium-potassium.

Remarque 1

- Pour voir une animation : <http://musibiol.net/biologie/cours/pa/repos.htm>
- Lorsque la membrane a été dépolarisée, il faut attendre un laps de temps avant qu'un deuxième stimulus puisse engendrer un deuxième potentiel d'action. On parle de période réfractaire absolue.

Ainsi l'influx nerveux va parcourir le neurone dans un seul sens, il va s'éloigner du point de stimulation.

1.4 Le neurone est un système dynamique

Un système dynamique est constitué de deux choses :

- Un ensemble de variables qui décrit un état.
- Une loi qui permet de savoir comment les états des variables vont évoluer dans le temps. Le futur ne dépend donc que du présent.

Le modèle que l'on présentera après est un système à quatre variable : V, n, h et m . La loi sera donnée par quatre équations.

Une manière efficace d'étudier les systèmes dynamiques est de regarder les portraits de phase. Nous allons onner quelques définitions de stabilité et d'équilibre avant de faire le lien avec ce qui se passe biologiquement.

Définition 7 (Equilibre)

Soit le système d'équation différentiel $\dot{x} = f(x)$ où $f \in \mathcal{C}(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$. On dit que $x_0 \in \mathbb{R}^d$ est un équilibre du système si la fonction constance $t \mapsto x_0$ est solution du système. Ceci équivaut à $f(x_0) = 0$

Si on considère un neurone qui n'est soumis à aucun stimulus, le potentiel de la membrane est le potentiel de repos. D'un point de vue dynamique, les variables restent dans le même état : on a donc un point d'équilibre.

Définition 8 (*Stabilité*)

Soit le système d'équations différentielles $\dot{x} = f(x)$ où $f \in \mathcal{C}(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$. On note $x(t, a)$ la solution valant a en $t = 0$. Soit $x_0 \in \mathbb{R}^d$ un équilibre.

- On dit que x_0 est un équilibre stable si pour tout voisinage U de x_0 il existe un voisinage U' de x_0 tel que, pour tout $a \in U'$, la solution $x(., a)$ est définie sur \mathbb{R}^+ et ne sort pas de U : pour tout $t \geq 0$, $x(t, a) \in U$
- On dit que x_0 est un équilibre asymptotiquement stable si c'est un équilibre stable et s'il existe un voisinage W de x_0 tel que, pour tout $a \in W$, la solution $x(., a)$ est définie sur \mathbb{R}^+ et converge vers x_0 : $\lim_{t \rightarrow +\infty} x(t, a) = x_0$

Si lorsque qu'on le soumet à un stimulus le potentiel revient au potentiel de repos, on dit que l'équilibre est stable. Sur le portrait de phase, on voit que les trajectoires reviennent toujours en ce point, ce point représente un attracteur (il en existe d'autres sortes). Si au contraire, il ne revient pas, on a un équilibre instable. Les pics de potentiels s'enchainent : la trajectoire est contenue dans un cycle limite : ça représente une orbite, le phénomène ne s'arrête pas.

Remarque 2

Une manière de visualiser les deux types d'équilibre est d'imaginer une bille. Si elle se trouve dans le creux d'une cuvette et qu'on lui impose une force, elle se déplacera un peu sur les deux cotés jusqu'à ce que les forces de frottement la stoppent et elle retournera au fond de la cuvette qui est sa situation de départ. La position être au fond de la cuvette est donc une position d'équilibre stable. Imaginons maintenant qu'elle se situe en haut d'une colline. Si on lui impose une force elle descendra le long d'un des cotés de la colline et ne pourra pas retrouver son point d'origine. C'est donc un point d'équilibre instable.

Donc le neurone passera d'un état à un autre si son portrait de phase change. Ce changement s'appelle une bifurcation. C'est ce qui se passe si l'on soumet le modèle à des stimulus fréquents, il passe de son état d'équilibre à un cycle.

Remarque 3

Une manière simple de visualiser ce phénomène est de prendre une règle en plastique. Si on appuie au bout de la règle en plastique d'abord doucement et qu'on lâche la règle, elle redevient droite. On a donc un équilibre stable. Cependant si on appuie de plus en plus fort sur la règle, elle finira par passer un seuil et sera tordu. Si on force la règle à être droite et qu'on enlève notre doigt elle se courbe, l'équilibre n'est plus stable. Il y a eu une bifurcation.

On peut remarquer qu'il existe quatre type de bifurcations qui vont expliquer comment le neurone réagit tandis que le nombre de stimulus est beaucoup plus élevé. On conclut donc que ce n'est pas le stimulus qui va jouer dans la manière dont le neurone va répondre mais les bifurcations.

Maintenant qu'on a modélisé tous les éléments par des composants électriques et qu'on a expliqué ce qui se passe biologiquement, il reste à énoncer quelques règles électriques que l'influx nerveux respecte :

- conductivité sans décrement c'est-à-dire que l'intensité est la même en tout point du fil.
- conductibilité isolé : chaque fibre est indépendante, c'est ce qui expliquera plus tard la modélisation par un circuit dit en parallèle.

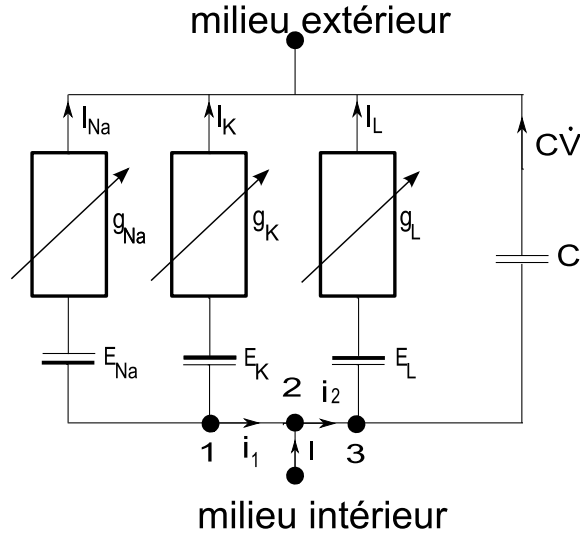


FIGURE 4 – La modélisation par un circuit électrique

2 La modélisation de Hodgkin-Huxley

2.1 Quelques hypothèses

On a vu dans la partie précédente que les canaux ioniques pouvaient prendre différents états (ouvert, fermé, actif, inactif). Dans la modélisation, on considère deux cas : les canaux qui sont toujours actifs et ceux qui ne le sont pas. Dans tous les cas, on affirme que chaque canal ionique est constitué de quatre canaux indépendants.

Dans le cas où ils sont tous actifs, on dit que chaque canal a une probabilité n d'être ouvert et donc une probabilité $(1-n)$ d'être fermé. Donc la probabilité que le canal soit ouvert est n^4 . Si le canal peut être actif ou inactif alors trois canaux seront concernés par l'ouverture et la fermeture et le dernier par l'activation ou l'inactivation. On note ici m la probabilité d'ouverture. Ainsi on a toujours une probabilité m^3 d'être ouvert ainsi qu'une probabilité h d'être actif. Donc la probabilité que le canal soit ouvert et actif est m^3h . De plus, on a affirmé que la conductance de la résistance était variable. Pour un ion x il existe une conductance maximale \bar{g}_x . Donc la conductance sera toujours inférieure ou égale à cette conductance.

2.2 Le système d'équation

Le modèle de Hodgkin-Huxley est constitué de quatre équations :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n \\ \frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h \\ -C \frac{dV}{dt} = m^3 h \bar{g}_{Na}(V - E_{Na}) + n^4 \bar{g}_K(V - E_K) + \bar{g}_L(V - E_L) - I \end{array} \right.$$

Nous donnons les valeurs obtenues expérimentalement de :

$\alpha_n, \alpha_m, \alpha_h, \beta_n, \beta_m, \beta_h$: ces valeurs représentent le passage d'un état fermé à un état ouvert et inversement. On explique ces valeurs en détails dans 2.2.1 et 2.2.2.

E_N, E_{Na} et E_L : ces valeurs représentent les potentiels d'équilibres décrit à la fin du 1.2.1 avec la formule de Nerst.

\bar{g}_K, \bar{g}_{Na} et \bar{g}_L : ces valeurs sont les conductances maximales qui ont été définies au 2.1

ce qui pourra nous servir dans la partie simulation :

$$\begin{aligned}
\alpha_n(V) &= 0,01 \frac{10 - V}{\exp \frac{10-V}{10} - 1} \\
\beta_n(V) &= 0,125 \exp \frac{-V}{80} \\
\alpha_m(V) &= 0,1 \frac{25 - V}{\exp \frac{25-V}{10} - 1} \\
\beta_m(V) &= 4 \exp \frac{-V}{18} \\
\alpha_h(V) &= 0,07 \exp \frac{-V}{20} \\
\beta_h(V) &= \frac{1}{\exp \frac{30-V}{10} + 1} \\
E_K &= -12 \text{ mV} \\
E_{Na} &= 120 \text{ mV} \\
E_L &= 10,6 \text{ mV} \\
\overline{g_K} &= 36 \text{ mS/cm}^2 \\
\overline{g_{Na}} &= 120 \text{ mS/cm}^2 \\
\overline{g_L} &= 0,3 \text{ mS/cm}^2
\end{aligned}$$

Notre but maintenant va être de montrer comment ces équations ont pu être trouvées à partir de la modélisation par les composants électriques.

2.2.1 Première équation : les canaux à potassium

On a vu que la probabilité qu'un canal soit ouvert est égale à n et qu'il soit fermé est égale à $(1-n)$. De plus, lorsqu'on a étudié le comportement des neurones, on a vu que l'ouverture et la fermeture dépendaient du potentiel de la membrane. Ainsi il existe α_n et β_n des fonctions du potentiel, que l'on considérera constante dans la modélisation, tel que le passage de l'état ouvert à l'état fermé dépendra de β_n tandis que le passage de l'état fermé à l'état ouvert dépendra de α_n . Si on suppose qu'on connaît la probabilité n qu'un canal soit ouvert à l'état initial, on peut connaître la probabilité à n'importe quel instant. En effet, dn correspond à la variation de la probabilité que le canal s'ouvre. On doit donc regarder quelle probabilité on a que le nombre de canal ouvert augmente pendant dt . Donc l'augmentation est la probabilité qu'on passe de fermé à ouvert et on retranche la probabilité qu'on passe de ouvert à fermé. D'où :

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

C'est une équation différentielle du première ordre, après résolution on obtient que :

$$n(t) = A e^{-(\alpha_n + \beta_n)t} + \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

Si on note n_∞ la valeur de n lorsque l'équilibre est atteint et τ_n la constante de temps on obtient que

$$\begin{cases} n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \\ \tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n} \end{cases}$$

d'où l'équation :

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

2.2.2 La deuxième et la troisième équation : les canaux sodiques

On a vu que les canaux sodiques possédaient quatre états et que l'ouverture et la fermeture étaient indépendantes de l'activation et l'inactivation. Cela implique que les équations ne sont pas couplées. De même que précédemment, il existe des fonctions du potentiel α_m et β_m qui vont déterminer le passage de l'état inactif à l'état actif et un raisonnement identique nous permet de déterminer la deuxième équation :

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

De plus, il existe aussi des fonctions du potentiel α_h et β_h qui vont déterminer le passage de l'état ouvert à l'état fermé et on obtient ainsi la troisième équation :

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

2.3 La quatrième équation : application de la loi de Kirchhoff

Pour cette partie on se référera à la figure 4. On va appliquer plusieurs fois la loi des nœuds :

– Loi au nœud 1 :

$$i_1 = -(I_{Na} + I_K)$$

– Loi au nœud 2 :

$$i_1 + I = i_2$$

– Loi au nœud 3 :

$$i_2 = I_L + C\dot{V}$$

En combinant les équations on arrive à :

$$I = I_{Na} + I_K + I_L + C\dot{V}$$

Nous allons maintenant exprimer les courants.

Le courant I_K correspond au nombre d'ions K^+ qui traverse la membrane pendant une durée t . On a donc :

$$I_K = n^4 \bar{g}_K (V - E_K)$$

Remarque 4

On peut remarquer que cela correspond presque à une loi d'ohm. En effet si la conductance est constante, on se souvient que g est l'inverse de R et que la résistance est proportionnelle au nombre de canaux ouverts. De plus la différence des deux potentiels est une tension.

On trouve l'expression de I_{Na} et I_L de la même manière en se rappelant que les canaux des fuites sont toujours ouverts ! En remplaçant on trouve la dernière équation :

$$-C \frac{dV}{dt} = m^3 h \bar{g}_{Na} (V - E_{Na}) + n^4 \bar{g}_K (V - E_K) + \bar{g}_L (V - E_L) - I$$

2.4 Prise en compte d'un paramètre de l'espace

La modélisation d'avant ne prend pas en compte le fait le potentiel d'action se déplace le long de l'axone. On se propose de prendre en compte ce déplacement en rajoutant un terme dans la quatrième équation. Pour ce faire, on considère que l'axone est un câble de rayon a et de résistance R . On considère de plus que l'on peut décomposer le courant qui le traverse en un courant axiale noté i_a et un courant radial noté i_r . En effectuant un bilan entre une tranche x et $x + dx$ de notre câble, on obtient que :

$$i_a(x + dx) - i_a(x) = -i_r$$

On effectue aussi un bilan pour le potentiel :

$$V(x + dx) - V(x) = -\frac{2R}{a}i_a$$

Donc en remplaçant, on obtient que :

$$i_r = \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$$

Pour finir on considère que le courant I est égal au courant i_r , d'où notre nouvelle quatrième équation :

$$-C \frac{\partial V}{\partial t} = m^3 h \overline{g_{Na}} (V - E_{Na}) + n^4 \overline{g_K} (V - E_K) + \overline{g_L} (V - E_L) - \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$$

L'autre système d'équation qui peut constituer le modèle est donc :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \\ \frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m} \\ \frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \\ -C \frac{dV}{dt} = m^3 h \overline{g_{Na}} (V - E_{Na}) + n^4 \overline{g_K} (V - E_K) + \overline{g_L} (V - E_L) - I \end{array} \right.$$

3 Simulation du modèle

Nous allons maintenant simuler les équations du modèle précédent grâce au logiciel SCILAB. Dans une première partie, nous allons effectuer trois simulations :

- La première consistera à soumettre le modèle à un courant d'intensité constante.
- La deuxième consistera à regarder comment le modèle réagit en modélisant quatres courants qui engendront le même stimulus au début puis on engendrera un deuxième stimulus qui sera différent selon les courants. Il aura lieu plus ou moins loin dans le temps et sera plus ou moins important.

Il y a deux buts à cette partie : étudier les variations du potentiel dans le temps et la reproduction du potentiel d'action puis nous essayerons de réduire le nombre d'équation en étudiant les simulations afin de pouvoir se ramener au modèle de FitzHugh-Nagumo que nous détaillerons par la suite.

3.1 La variation du potentiel

Nous avons commencé par soumettre notre modèle à trois courants constants d'intensités différentes en partant des conditions initiales : $h_0 = 0.56$, $m_0 = 0.060$, $n_0 = 0.320$ et $V_0 = 0$ mV.

Remarque 5

La réponse du modèle diffère selon les conditions initiales !

On a représenté en partant du haut et de gauche à droite :

- le courant en fonction du temps,
- le potentiel en fonction du temps,
- h en fonction du temps,
- m en fonction du temps,
- n en fonction du temps,
- m en fonction du potentiel,
- n en fonction du potentiel,
- h en fonction de n

La figure 5 représente la réponse lorsque le courant soumis est nul, la figure 7 représente celle pour un courant de $5 \mu A/cm^2$ et la figure 6 représente celle pour un courant de $10 \mu A/cm^2$.

On peut remarquer que la réponse du potentiel pour le courant constant nul est presque constante, les variations étant vraiment négligeables par rapport aux deux autres variations de potentiels.

Sur les figures 7 et 6 on peut voir les différentes phases du potentiel : la dépolarisation, la repolarisation, l'hyperpolarisation et le retour au potentiel de repos. De plus, on remarque que la loi du tout ou rien est respectée car la valeur du pic de potentiel est la même pour le deuxième courant et pour le troisième. On a donc les trois cas possibles :

- Le stimulus appliqué ne permet pas de déclencher un potentiel d'action.
- Le stimulus appliqué permet de déclencher un potentiel d'action mais n'est pas assez puissant pour en déclencher un autre : on retourne vers un point d'équilibre.
- Le stimulus appliqué est assez puissant pour engendrer un cycle de potentiel d'action.

On peut remarquer sur les graphiques représentant n en fonction de V que dans le cas d'un cycle, cela représente un cycle tandis que dans le cas d'un seul potentiel d'action déclenché il semble y avoir un point d'équilibre.

Une question que l'on peut se poser est : Quelles sont les valeurs seuils qui permettent de passer de l'un à l'autre ? La simulation numérique permet de répondre à cette question. Toujours avec les mêmes conditions initiales, nous avons superposé la réponse du modèle pour un courant de $2,34 \mu A/cm^2$ et celle de $2,35 \mu A/cm^2$ sur la figure 8. On a donc le passage d'un stimulus trop faible pour déclencher un potentiel d'action à un stimulus assez important. De même, on a représenté sur la figure 9 le potentiel en fonction du temps lorsque le courant imposé est de $5,2 \mu A/cm^2$ et lorsqu'il est de $5,3 \mu A/cm^2$. On voit le passage du déclenchement de quelques potentiels d'action puis du retour à l'équilibre au cycle de potentiel.

Nous avons vu précédemment que lorsqu'un premier stimulus a eu lieu, il faut attendre un certain temps pour que le potentiel d'action puisse se ré-enclencher. C'est pour cela que lorsqu'on soumet le modèle au courant constant non nul, le potentiel attend un certain temps avant de se ré-enclencher.

Nous avons créé des courants ayant des amplitudes différentes dans le temps. Pour cela, il a fallu créer des fonctions indicatrices avec scilab et les combiner pour pouvoir créer le courant. Un code possible est donné par la figure 10. On a donc soumis le circuit à quatre courants différents donnés en figure 11. Le but était donc de voir si après un premier stimulus, le modèle prenait bien en compte qu'il fallait un courant d'intensité assez importante pour avoir un deuxième potentiel d'action. On a donc fait varier l'instant du deuxième stimulus (entre les instants 15 et 15.5 et entre les instants 19 et 19.5) et l'intensité du deuxième stimulus (un à $25 \mu A/cm^2$ et l'autre à $200 \mu A/cm^2$). Les réponses sont données sur la figure 12. La première conclusion que l'on peut

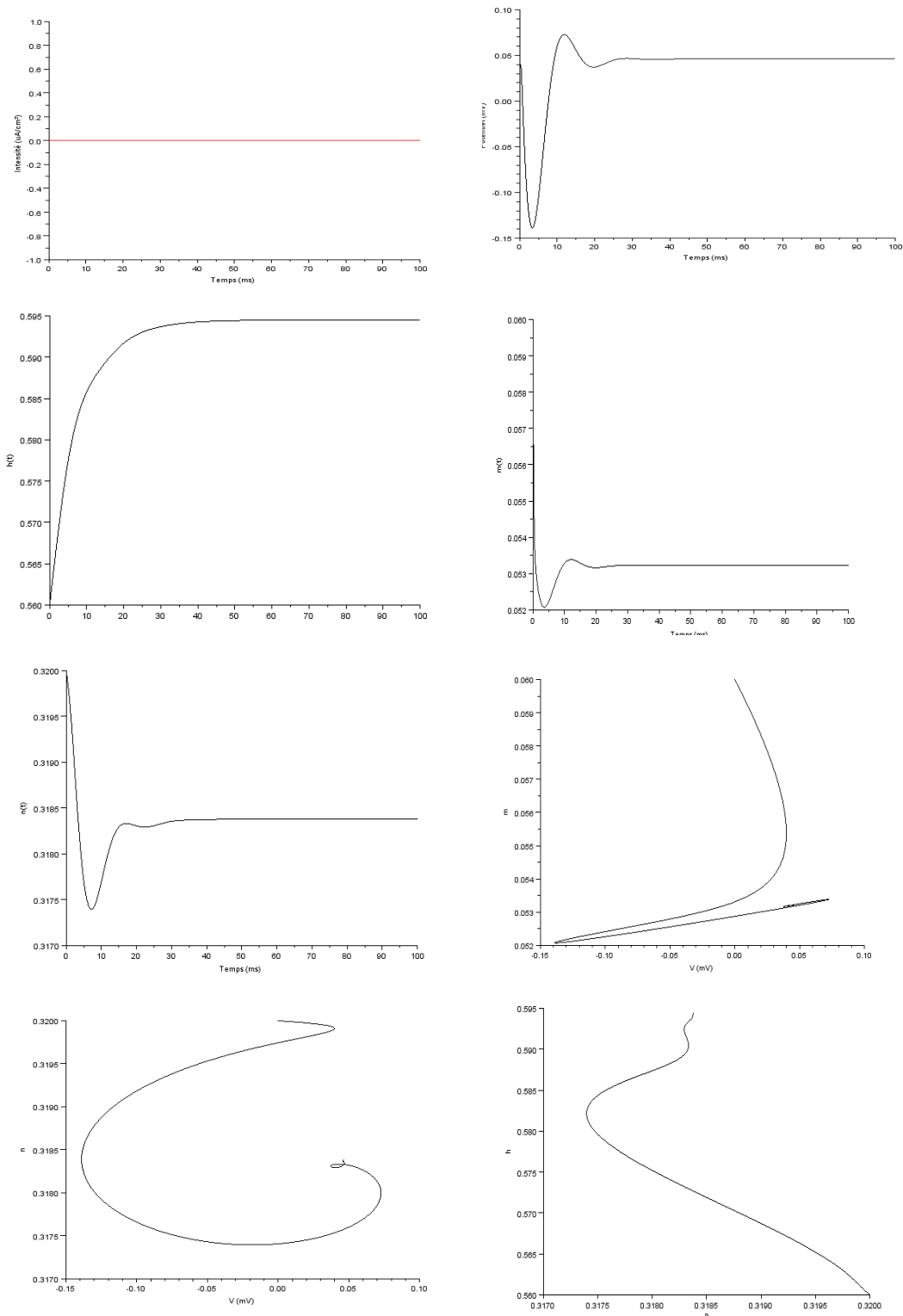


FIGURE 5 – Graphique représentant les différentes variables lorsque le courant est nul.

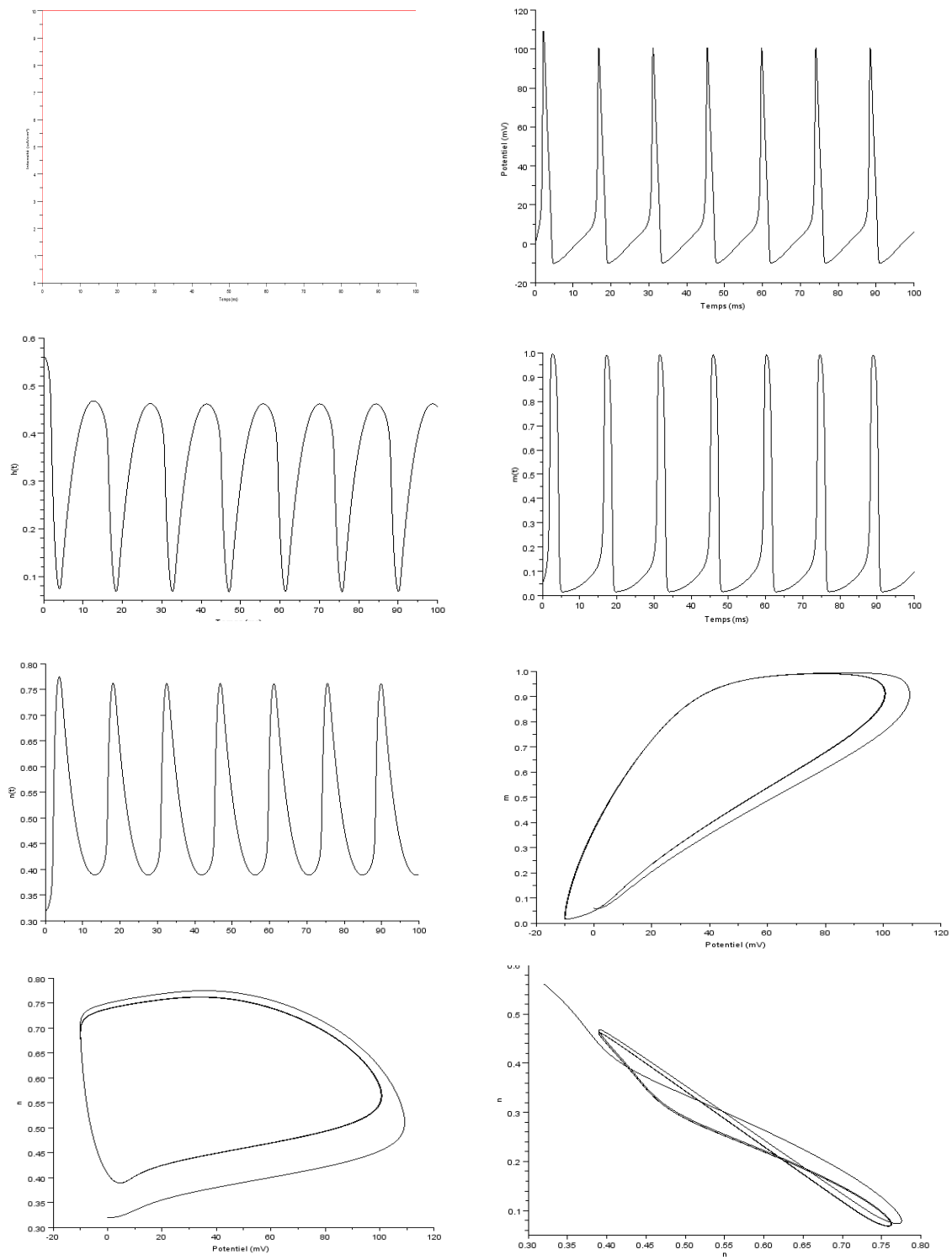


FIGURE 6 – Graphique représentant les différentes variables lorsque le courant est de $10 \mu A/cm^2$.

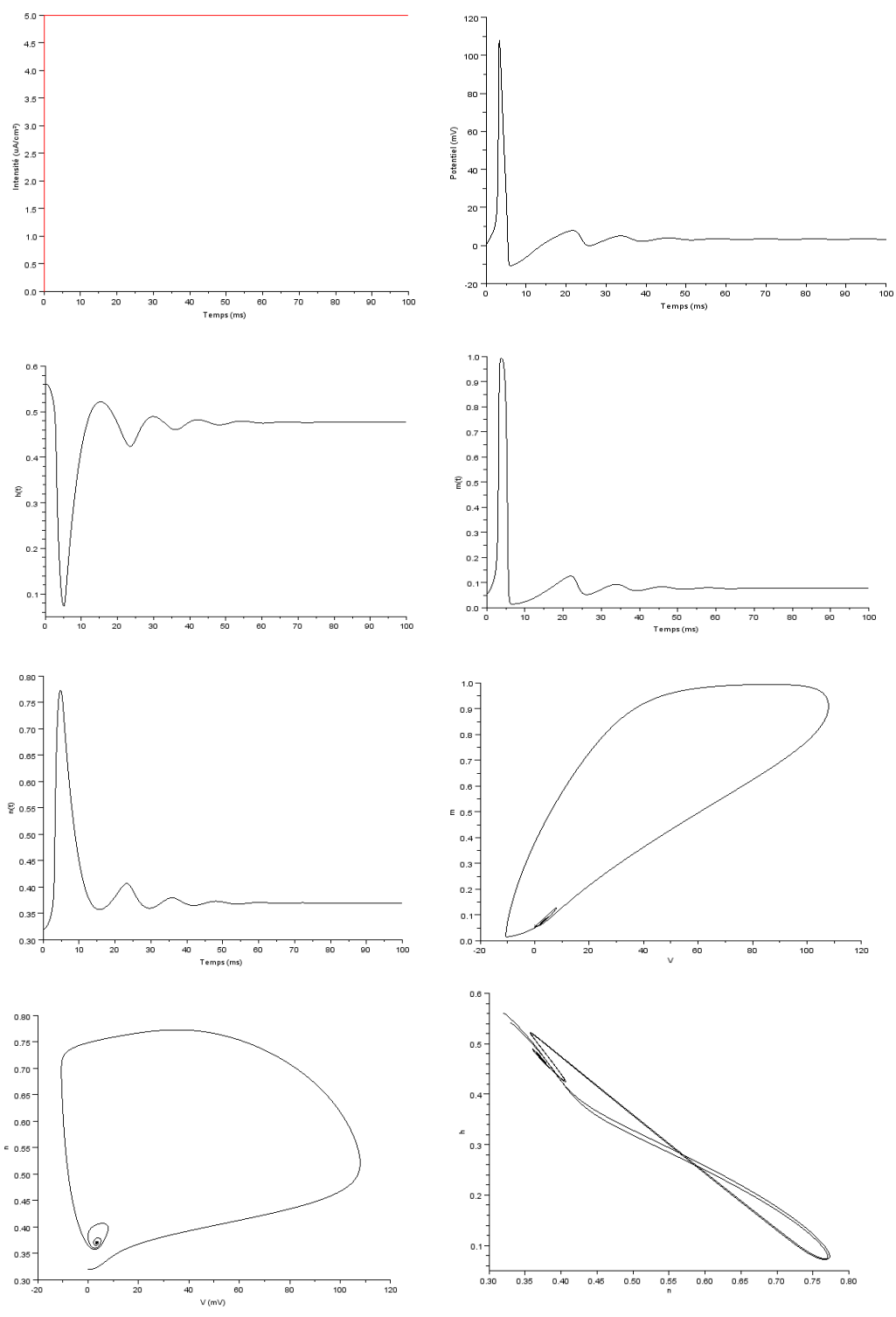


FIGURE 7 – Graphique représentant les différentes variables lorsque le courant est de $5 \mu A/cm^2$.

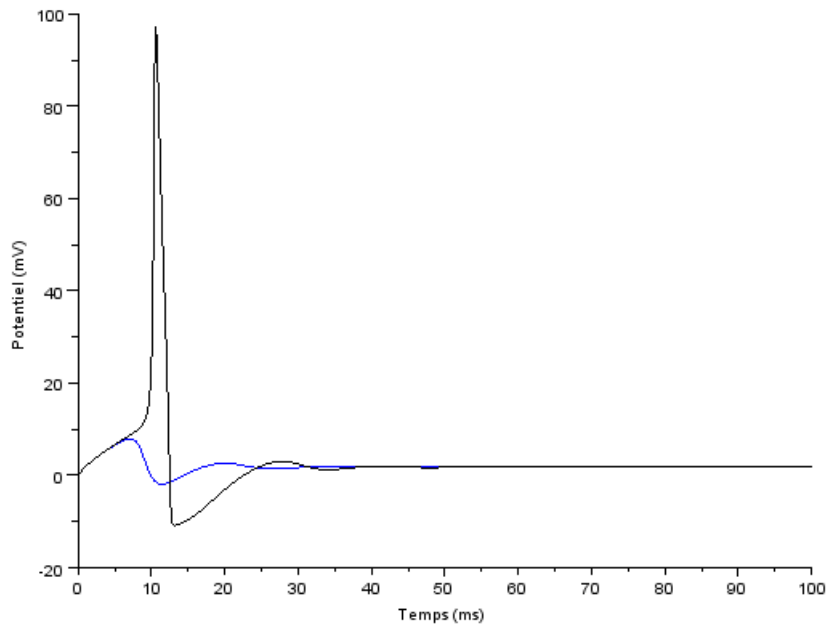


FIGURE 8 – Variation du potentiel dans le temps : en bleu un courant d'entrée de $2,34 \mu A/cm^2$ et en noir de $2,35 \mu A/cm^2$

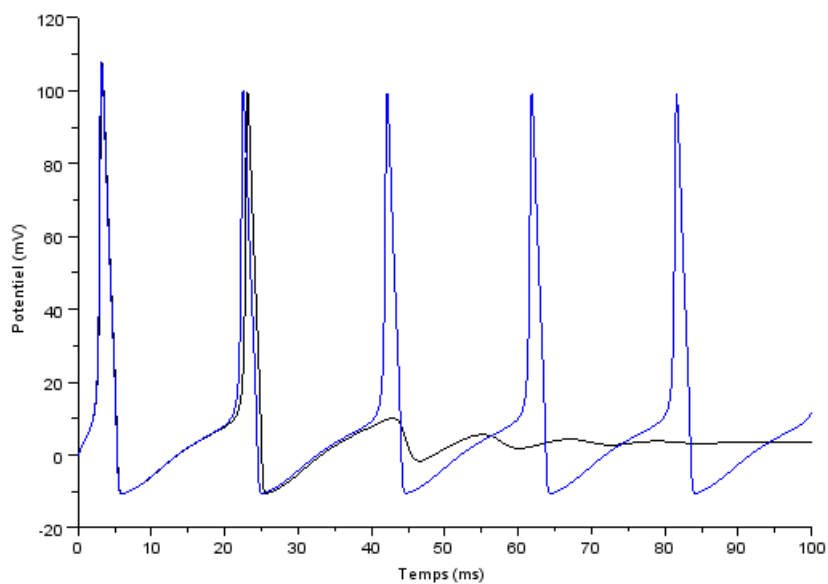


FIGURE 9 – Variation du potentiel dans le temps : en noir un courant d'entrée de $5,2 \mu A/cm^2$ et en bleu de $5,3 \mu A/cm^2$

```

function [y]=i(t, a, b, c, d, e, f)

Indicatrice_a_b = bool2s( (a < t) & (t <= b) )
Indicatrice_b_c = bool2s( (b < t) & (t <=c) )
Indicatrice_c_d = bool2s( (c < t) & (t <=d) )
Indicatrice_d_e = bool2s( (d < t) & (t <=e) )
Indicatrice_e_f = bool2s( (e < t) & (t <=f) )
y = Indicatrice_a_b .* 0 + Indicatrice_b_c .* 10 + Indicatrice_c_d .* 0 +
Indicatrice_d_e .* 0 +Indicatrice_e_f .* 0
endfunction

```

FIGURE 10 – Code pour créer le courant souhaité

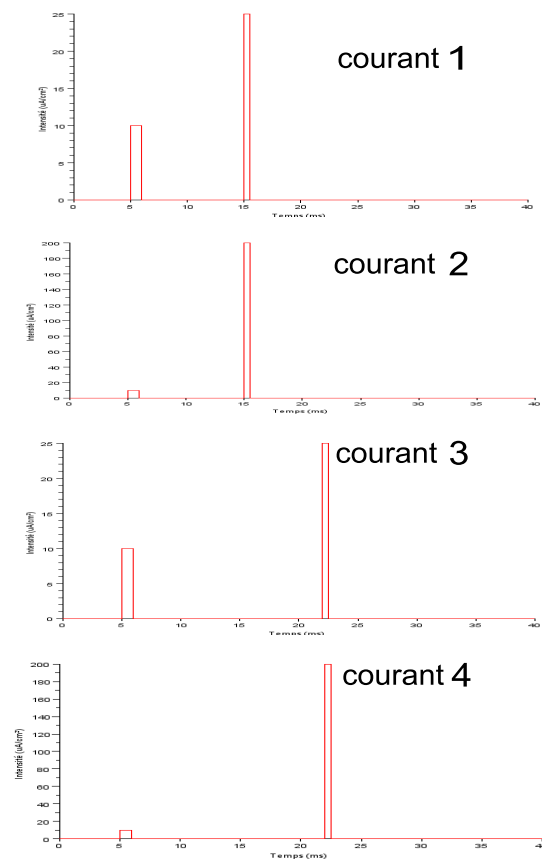


FIGURE 11 – Graphiques représentant les quatre courants créneaux. $\mu A/cm^2$

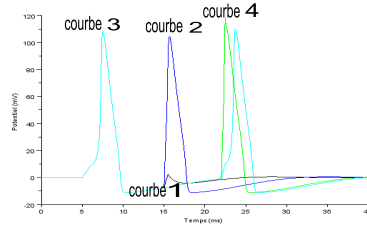


FIGURE 12 – Graphiques représentant les quatre potentiels pour les courants créneaux.

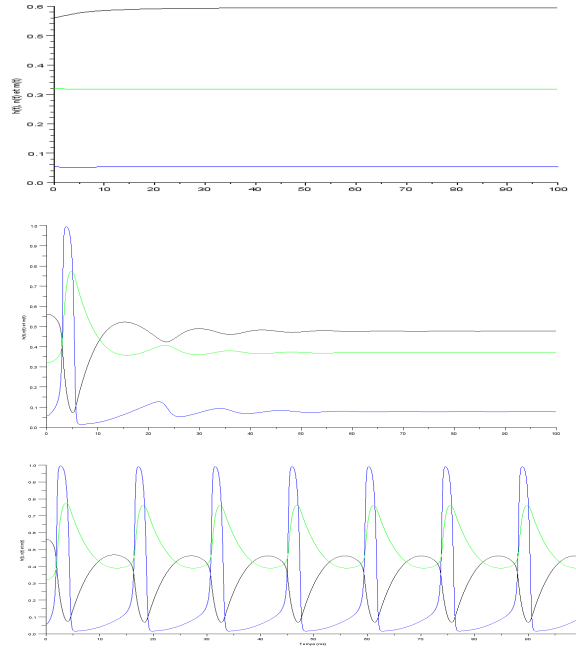


FIGURE 13 – Graphiques représentant : en noir $h(t)$, en bleu $m(t)$ et en vert $n(t)$

tirer est que la loi du tout ou rien est respectée. En effet, pour les courbes 1 et 2 on voit que le deuxième stimulus qui est plus important que le premier (on l'a plus que doublé!) engendre le même pic.

De plus, on voit bien qu'il faut un stimulus plus important pour déclencher deuxième potentiel d'action en regardant par exemple les courbes 1 et 2. En effet, le premier consistait en un stimulus de $10 \mu A/cm^2$ alors que le deuxième est à $25 \mu A/cm^2$ et à $200 \mu A/cm^2$. La première valeur est trop faible pour déclencher un deuxième potentiel d'action alors que pour le premier pic la valeur était inférieure. Cependant la deuxième valeur est assez importante pour que se déclenche le potentiel d'action. Les courbes 3 et 4 montrent que le premier potentiel d'action a eu lieu depuis assez longtemps pour qu'il puisse se re-déclencher normalement.

3.2 Vers le modèle de FitzHugh-Nagumo

Nous allons essayer de simplifier les équations. Pour cela nous allons nous intéresser à la variation de m dans le temps puis nous regarderons la somme de h et n dans le temps

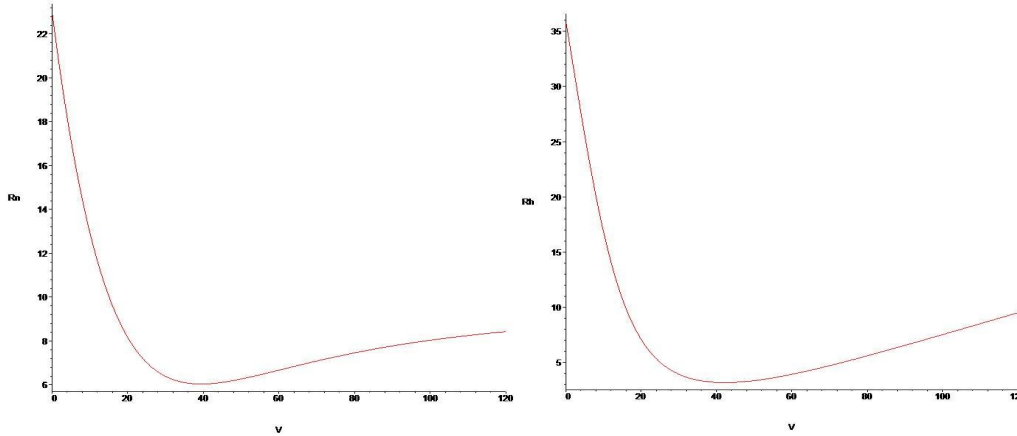


FIGURE 14 – Graphiques représentant Rh et Rn en fonction de V

3.2.1 La variation de m dans le temps

Nous avons tracé sur la figure 13 l'évolution des trois variables h , n et m dans le temps lorsque le modèle est soumis aux trois courants constants utilisés précédemment. On remarque que m converge plus rapidement vers sa valeur d'équilibre que les deux autres variables lorsque l'on compare la courbe bleue avec les courbes noires et vertes.

Un autre moyen plus clair de voir la convergence plus rapide de m est de regarder les rapports à V fixé :

$$\begin{cases} Rn &= \frac{\alpha_m + \beta_m}{\alpha_n + \beta_n} \\ Rh &= \frac{\alpha_m + \beta_m}{\alpha_h + \beta_h} \end{cases}$$

En effet, si on regarde les expressions des trois variables en fonction du temps, on voit qu'à V fixé la décroissance sera du à l'exponentielle. En comparant le terme dans l'exponentielle on pourra comparer quelle exponentielle va tendre vers zéro le plus vite et donc quelle variable atteint sa valeur d'équilibre le plus rapidement. Ainsi, en regardant les graphiques de la figure 14, on remarque que pour tout V le terme dans l'exponentielle de l'expression de m est toujours plus grand que ceux de h et n .

On va donc faire une première approximation qui va consister à considérer que :

$$\forall t \in \mathbb{R}, m(t) = m_\infty(V)$$

Cela implique donc que :

$$\frac{dm}{dt} = 0$$

Ainsi la troisième équation du modèle disparaît.

Remarque 6

Lorsque le courant est nul, la petite perturbation entraîne une légère variation sur les trois variables mais elles sont négligeables par rapport aux variations des deux autres courbes.

3.2.2 La variation de la somme de h et n dans le temps

Nous nous intéressons maintenant à l'évolution de la somme des deux variables h et n dans le temps. On a tracé cette somme avec les trois courants constants et on remarque que cette somme converge à chaque fois vers une valeur égale à 0.89 (voir figure 15).

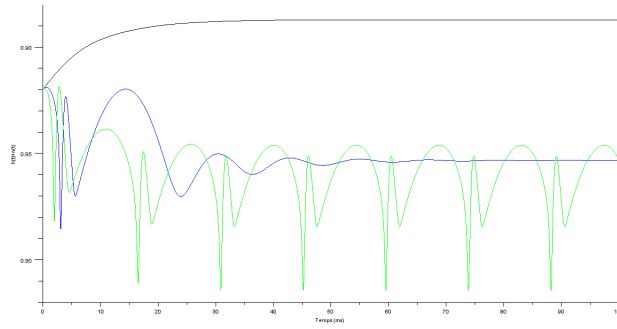


FIGURE 15 – Graphiques représentant la somme de h et n dans le temps pour les trois courants

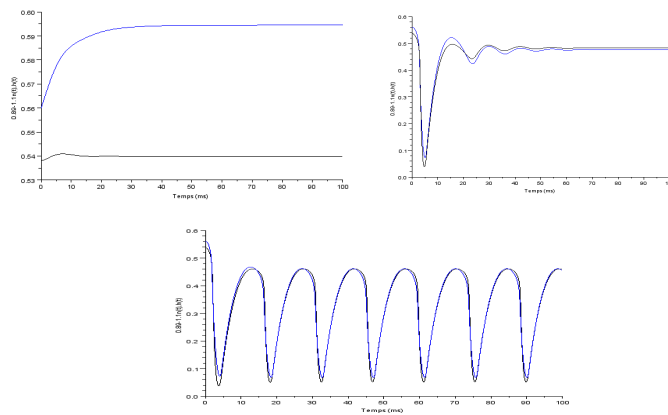


FIGURE 16 – Graphiques représentant la fonction h et son approximation pour les trois courants

Ainsi on peut faire l'approximation que :

$$n_{\infty}(V) + h_{\infty}(V) = 0.89$$

et donc qu'il existe a et b des constantes tel que :

$$\forall t \in \mathbb{R}, h(t) = a + bn(t)$$

Or on remarque en effectuant des simulations que si l'on prend $a = 0.89$ et $b = -1.1$ les courbes correspondent presque. On a tracé en bleu la valeur de h et en noir la valeur de l'approximation sur les graphiques de la figure 18. Nous avons aussi tracer en bleu la droite d'équation :

$$h = 0.89 - 1.1 * n$$

sur les portraits de phases (voir figure 17) Nous allons donc introduire une nouvelle variable w qui est une combinaison linéaire de h et n :

$$w(V) = 0.89 - h(V) = 1.1n(V)$$

On a donc une nouvelle équation différentielle obtenue à partir des précédentes :

$$\frac{dw}{dt} = \frac{w_{\infty} - w}{\tau_w}$$

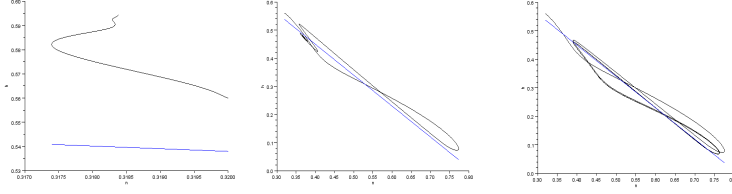


FIGURE 17 – Graphiques représentant le portrait de phase (n,h) et son approximation pour les trois courants

qui permet de remplacer les équations 2 et 3 par celle-ci (les variations de h et n s'obtiennent à partir des variations de w).

On a donc un nouveau modèle à deux équations :

$$\begin{cases} \frac{dw}{dt} = & -(\alpha_n + \beta_n)w + 1.1\alpha_n \\ -C\frac{dV}{dt} = & (m_\infty(V))^3(0.89 - w)\overline{g_{Na}}(V - E_{Na}) + \left(\frac{w}{1.1}\right)^4\overline{g_K}(V - E_K) + (\overline{g_L}(V - E_L) - I \end{cases}$$

Remarque 7

Pour simuler la variable w, on peut remarquer qu'en utilisant l'équation différentielle de n on a :

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt} &= -b\frac{dn}{dt} \\ &= -b[\alpha_n(1 - n) - \beta_n n] \\ &= (\alpha_n + \beta_n)bn - b\alpha_n \\ &= -(\alpha_n + \beta_n)w - b\alpha_n \end{aligned}$$

et l'on connaît les expressions de α_n et β_n en fonction du temps. Ici on a pris $b = -1.1$ d'où l'équation :

$$\frac{dw}{dt} = -(\alpha_n + \beta_n)w + 1.1\alpha_n$$

3.2.3 Simulation du modèle à deux équations

Maintenant que nous avons notre modèle réduit nous allons le simuler afin de voir comment il répond lorsque qu'on le soumet à un stimulus.

La première expérience qui peut sembler importante est de voir la différence de réponses pour les mêmes stimulus entre le modèle à quatre équations et celui à deux. On a donc soumis les modèles aux courants constants vu précédemment. On peut voir le comportement du potentiel sur les graphiques de la figure 18. A gauche lorsque le courant est de $0 \mu A/cm^2$, au centre lorsqu'il est de $5 \mu A/cm^2$ et à droite à $10 \mu A/cm^2$. En noir on a représenté la réponse du modèle à deux équations et en bleu celle à quatre. On remarque que le modèle diffère légèrement des réponses précédentes.

On remarque que l'état intermédiaire du courant cinq à disparue pour le deuxième modèle.

Nous avons ensuite tracer l'évolution des différentes valeurs pour le courant nul et le courant de $10\mu A/cm^2$:

– Evolution de w en fonction de t

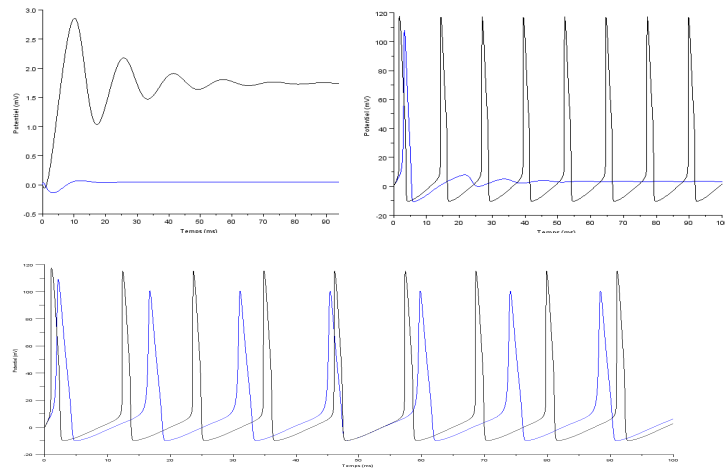


FIGURE 18 – Graphiques représentant le potentiel en fonction du temps pour les deux modèles pour les trois courants constants : 0, 5 et 10 $\mu A/cm^2$

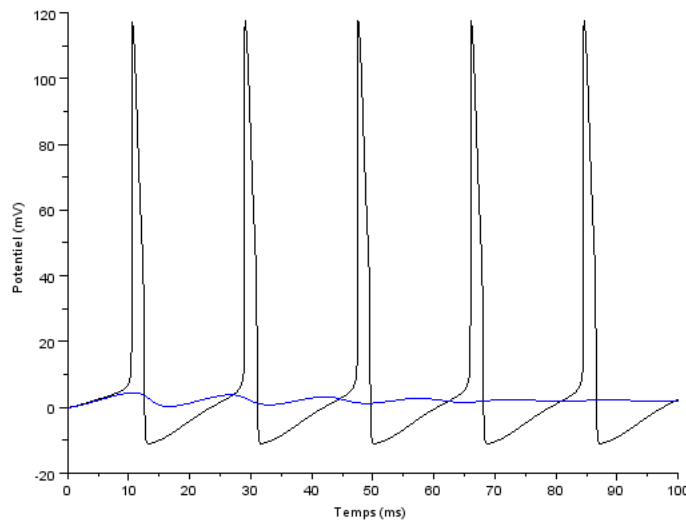


FIGURE 19 – Graphiques représentant le potentiel en fonction du temps passant de pas de réponse à un cycle.

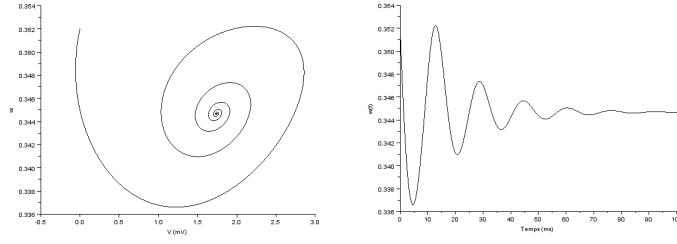


FIGURE 20 – Graphiques représentant les réponses du modèle pour un courant nul

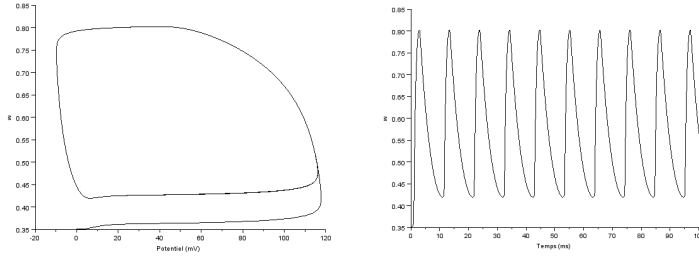


FIGURE 21 – Graphiques représentant les réponses du modèle pour un courant de $10 \mu A/cm^2$

– Evolution de w en fonction de V

On remarque les réponses pour le courant nul sur la figure 20 et pour l'autre courant sur la figure 21.

3.2.4 Approximation des nullclines et modèle de Fitzhugh-Nagumo

Ce qui va maintenant nous intéresser, ça va être de regarder quelles formes ont les nullclines. Cela revient à résoudre $\frac{dV}{dt} = 0$ et $\frac{dw}{dt} = 0$. Une fois qu'on aura résolu les équations, nous pourrons tracer les fonctions et essayer de les approcher par des fonctions plus simples pour arriver finalement à notre modèle.

La fonction de w en fonction du potentiel qui permet de tracer la nullcline de w est :

$$f : V \mapsto \frac{0.011(10 - V)}{0.01(10 - V) + 0.125[\exp(1 - \frac{9V}{80}) - \exp(\frac{-V}{80})]}$$

Démonstration :

$$\begin{aligned} 0 &= \frac{dw}{dt} \\ 0 &= (\alpha_n + \beta_n)w + 1.1\alpha_n \\ w &= \frac{1.1 \times 0.01(10 - V)}{[\exp(\frac{10-V}{10}) - 1][\frac{0.01(10-V)}{\exp(\frac{10-V}{10})-1} + 0.125\exp(\frac{-V}{80})]} \\ w &= \frac{0.011(10 - V)}{0.01(10 - V) + 0.125\exp(\frac{10-V}{10})\exp(\frac{-V}{80}) - 0.125\exp(\frac{-V}{80})} \\ w &= \frac{0.011(10 - V)}{0.01(10 - V) + 0.125[\exp(1 - \frac{9V}{80}) - \exp(\frac{-V}{80})]} \end{aligned}$$

■

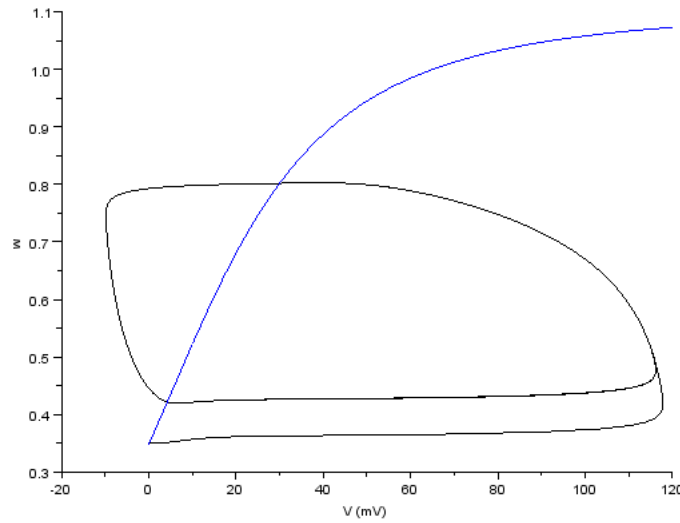


FIGURE 22 – Graphiques représentant une nullcline et un portrait de phase. $\mu A/cm^2$

On a donc obtenu la courbe en bleue sur la figure 22. On voit que l'on peut l'approximer par une droite lorsque les variables ont un sens physique.

Ainsi on a tracé la fonction :

$$f : V \mapsto 0.0160881 * V + 0.34999446$$

et on l'a représenté sur la figure 23. On voit que l'approximation est valable pour $V \in [-10, 20]$.

Cependant, il s'est avéré que résoudre l'équation $\frac{dV}{dt}$ en trouvant une fonction qui à V associe w était trop compliqué. Nous avons donc effectué une résolution numérique avec Scilab. Nous obtenons ainsi la courbe en rouge sur la figure 24. Nous remarquons que la courbe obtenue en 'oubliant' les traits verticaux pourrait être approchée par une cubique. Nous avons donc essayé de l'approcher. Le meilleur résultat pour l'instant est obtenu en traçant :

$$f : V \mapsto 0.000451 \times (V+1)^2 - 0.0000282 \times (V-3)^3 - 0.00460 \times (V-4) + 0.00092 \times (V-3)^2 + 0.4002$$

On peut voir le résultat sur la figure 25

Nous arrivons maintenant au modèle de Fitzhugh-Nagumo qui est le modèle à deux équations suivant :

$$\begin{cases} \frac{dw}{dt} = \epsilon(V - \gamma w) \\ \frac{dV}{dt} = V(V - \alpha)(1 - V) + I \end{cases}$$

où I est le courant appliqué, α, γ et ϵ des constantes avec par exemple $0 < \alpha < 1$ et $\epsilon \ll 1$.

4 Remerciements

Mon travail enfin achevé, je tiens à remercier Benjamin Ambrosio sans qui ce stage n'aurait pas pu voir le jour. Ses précieux conseils m'ont permis de mener à bien mon travail.

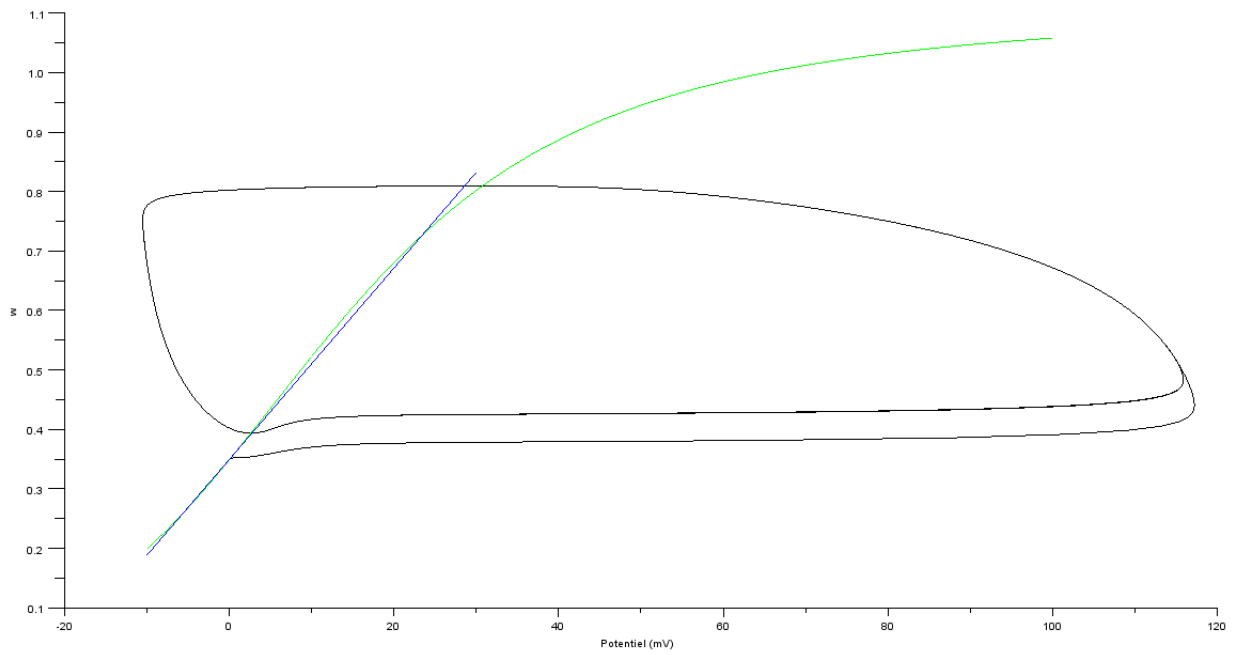


FIGURE 23 – Graphiques représentant la nullcline pour w , son approximation par une droite et le portrait de phase. $10\mu A/cm^2$

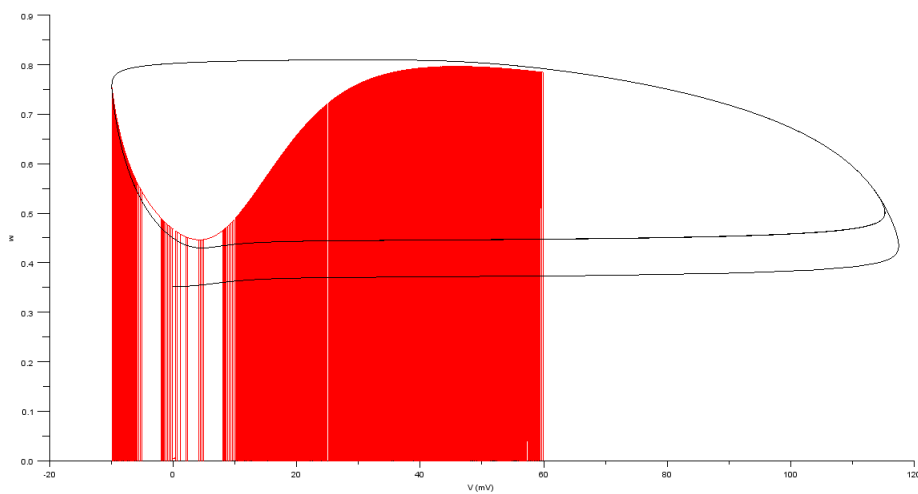


FIGURE 24 – Graphiques représentant une nullcline et un portrait de phase. $10\mu A/cm^2$

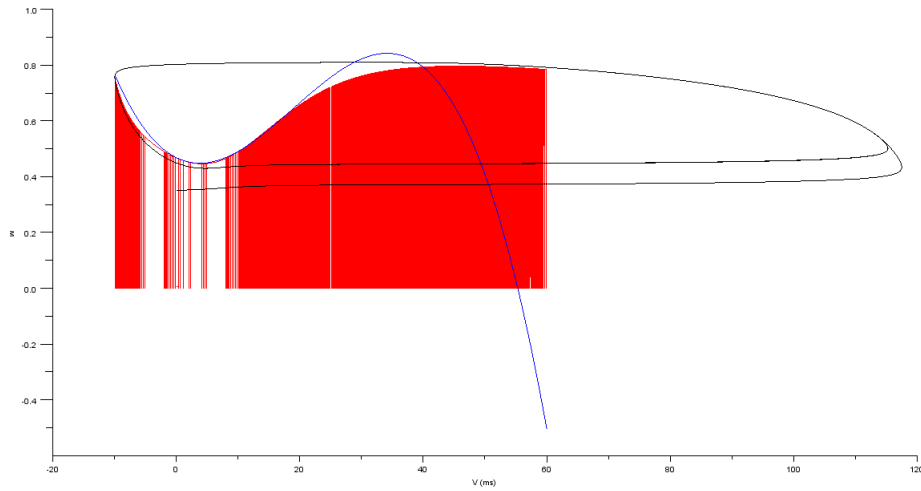


FIGURE 25 – Graphiques représentant une nullcline ,son approximation et le portrait de phase lorsque le courant est de $10 \mu A/cm^2$.

Références

- [1] *Dynamical Systems in Neuroscience : The Geometry of Excitability and Bursting* de Eugène M. IZHKEVICH éditions "The MIT Press"
- [2] *Dynamique d'un modèle neuronal, Synchronisation et Complexité* de Nathalie CORSON (thèse)
- [3] *Oscillations en biologie : Analyse qualitative et modèles* de Jean-Pierre FRANCOISE éditions "Springer"