

Ondes progressives dans un modèle de neurone

Résumé : On présente un modèle simplifié décrivant la propagation de l'influx nerveux dans un neurone. Des observations expérimentales sont décrites, puis des vérifications numériques réalisées sur le modèle. On décrit l'apparition éventuelle d'ondes progressives et on propose une preuve de non existence de telles ondes dans certains cas.

Mots clés : équations différentielles, espace de phases, étude qualitative, équations aux dérivées partielles, différences finies.

- *Il est rappelé que le jury n'exige pas une compréhension exhaustive du texte. Vous êtes laissé(e) libre d'organiser votre discussion comme vous l'entendez. Des suggestions de développement, largement indépendantes les unes des autres, vous sont proposées en fin de texte. Vous n'êtes pas tenu(e) de les suivre. Il vous est conseillé de mettre en lumière vos connaissances à partir du fil conducteur constitué par le texte. Le jury appréciera que la discussion soit accompagnée d'exemples traités sur ordinateur.*

1. Observations expérimentales et modélisation

Les cellules nerveuses, ou *neurones*, transmettent des informations sous forme d'impulsions électriques. Celles-ci se propagent le long de l'*axone*, qui est une partie allongée du neurone. Au repos, la membrane du neurone présente une différence de potentiel entre sa face interne, chargée négativement, et sa face externe chargée positivement. L'inversion de cette polarité en un point du neurone, produite par une perturbation physique ou chimique, peut se propager le long de l'axone et transmettre ainsi une information. En vue de la modélisation, on considère que l'axone se comporte comme un câble électrique cylindrique. On note x la variable d'espace le long de l'axe du cylindre, t le temps et $u(x, t)$ le potentiel électrique en (x, t) . On s'intéresse particulièrement à deux types de phénomènes observés en laboratoire : les phénomènes indépendants de x , c'est-à-dire *homogènes en espace*, et les phénomènes qui ne dépendent que de $x + ct$, où c est une constante, c'est-à-dire les *ondes progressives*.

On peut obtenir des phénomènes homogènes en espace en faisant passer le long de l'axone un fil conducteur éliminant les gradients de potentiels et les courants longitudinaux.

Les ondes progressives peuvent être obtenues en stimulant une extrémité de l'axone. Du point de vue de la modélisation mathématique, l'apparition de ce type de solution est intéressante car on sait bien qu'on ne peut pas l'observer avec des équations paraboliques linéaires telle l'équation de la chaleur

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}.$$

On observe en revanche des ondes progressives dans des équations *non linéaires* de la forme

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u),$$

qu'on rencontre, par exemple, en combustion.

Un autre aspect important du comportement nerveux est la présence d'un *effet de seuil*. Dans le cas homogène en espace, quand on soumet l'axone à un bref stimulus électrique, le potentiel électrique u est porté à une valeur $u(0)$ supérieure à sa valeur au repos, conventionnellement fixée à 0. Si $u(0)$ est faible, u retourne presque immédiatement à 0. En revanche, si $u(0)$ dépasse une valeur critique u_c , on observe une rapide et significative augmentation du potentiel suivie d'une diminution, légèrement sous sa valeur au repos, puis d'un retour à 0. Un effet de seuil similaire est rencontré dans le cas non homogène en espace. Si un stimulus assez important est imposé à une extrémité de l'axone, le potentiel $u(x,t)$ tend vers une onde progressive quand t augmente. Supposons enfin qu'au lieu d'un stimulus brutal, on applique un courant électrique continu I_0 . Si I_0 est assez grand, on constate plusieurs impulsions successives ayant un caractère périodique.

Dans les années 1950, Hodgkin et Huxley ont proposé un système permettant de représenter mathématiquement plusieurs aspects remarquables de la transmission de l'impulsion nerveuse : existence d'un seuil d'excitation, existence d'ondes progressives solitaires, existence de train d'ondes quand on applique une stimulation électrique continue. Une version très simplifiée de ce modèle s'écrit

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = v \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u) - w + I_0, \\ \frac{\partial w}{\partial t} = \varepsilon(\beta u - \gamma w), \end{cases}$$

avec

$$(2) \quad f(u) = u(1-u)(u-a),$$

où I_0 , β , γ , v et ε sont des constantes positives et $a \in]0, 1[$. Comme précédemment, u représente le potentiel à travers la membrane. La variable w n'a pas vraiment de sens physique et sa variation est généralement beaucoup plus lente que celle de u .

2. Le problème homogène en espace

Dans le cas des solutions homogènes en espace, le système d'équations aux dérivées partielles (1) se réduit à un système d'équations différentielles ordinaires :

$$(3) \quad \begin{cases} \frac{du}{dt} = f(u) - w + I_0, \\ \frac{dw}{dt} = \varepsilon(\beta u - \gamma w), \end{cases}$$

qu'on complète avec des conditions initiales $u(0) = u_0, w(0) = w_0$. Examinons dans quelle mesure les solutions de (3) permettent de retrouver des comportements observés expérimentalement. Considérons le cas où $I_0 = 0$. L'expérience consistant à stimuler l'axone au repos avec une brève impulsion électrique revient à choisir comme condition initiale $u(0) = u_0 > 0$ et $w(0) = 0$. On a représenté sur la Figure 1 le plan de phase (à gauche) et la solution u en fonction du temps t pour deux données initiales différentes (à droite). Sur le plan de phase sont tracées en traits discontinus les deux courbes $w = f(u)$ et $w = \beta u/\gamma$ qui délimitent les zones dans lesquelles les signes de du/dt et dw/dt sont connus. Ces résultats ont été obtenus avec $a = 0.25$, $\varepsilon = 0.01$, $\beta = 1$ et $\gamma = 6$. L'effet de seuil est clairement mis en évidence : pour $u_0 = 0.2$, le potentiel revient rapidement à 0, tandis que pour $u_0 = 0.35$, le signal augmente significativement avant de revenir à 0 par valeurs négatives.

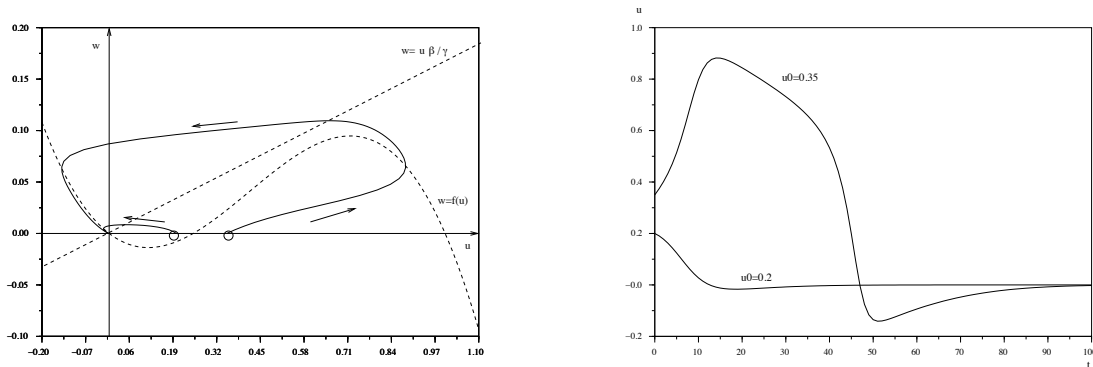


FIG. 1. Plan de phase et solution u en fonction de t .

3. Le problème dépendant de l'espace

3.1. Ondes progressives

Nous abordons dans cette section la question de l'existence d'ondes progressives pour le système (1). Afin d'un peu simplifier la présentation théorique on va supposer $\gamma = 0, I_0 = 0, \nu = 1$ et on pose $\varepsilon\beta = b$. On cherche $u(x,t) = U(x+ct)$ et $w(x,t) = W(x+ct)$ solution de (1). On vérifie facilement qu'on a :

$$(4) \quad \begin{cases} U' = V, \\ V' = cV - f(U) + W, \\ W' = \frac{b}{c}U. \end{cases}$$

La question est de choisir $c \neq 0$ tel que (4) ait une solution non constante satisfaisant $\lim_{\pm\infty} U = 0$. Cette propriété traduit le fait que le potentiel du nerf est "au repos" avant et après le passage

de l'onde. Remarquer qu'elle implique que les limites de V et W sont également nulles en $\pm\infty$. Dans toute la suite, on posera $X = (U, V, W)$, et on supposera $c > 0$.

Commençons par effectuer une brève étude linéaire. Le seul point d'équilibre de (4) est $\mathbf{0} = (0, 0, 0)$ et un calcul élémentaire montre que le système (4) linéarisé en $\mathbf{0}$ s'écrit :

$$(5) \quad \tilde{X}' = A\tilde{X},$$

avec

$$\tilde{X} = \begin{bmatrix} \tilde{U} \\ \tilde{V} \\ \tilde{W} \end{bmatrix} \text{ et } A = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ a & c & 1 \\ \frac{b}{c} & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

La matrice A a une valeur propre positive λ_1 et deux valeurs propres λ_2 et λ_3 ayant des parties réelles négatives. Pour $b > 0$ assez petit (ce qui est le cas qui nous intéresse ici), λ_2 et λ_3 sont négatives, et toute solution de (5) est de la forme :

$$\tilde{X}(s) = \alpha_1 e^{\lambda_1 s} \mathbf{p}_1 + \alpha_2 e^{\lambda_2 s} \mathbf{p}_2 + \alpha_3 e^{\lambda_3 s} \mathbf{p}_3,$$

où les \mathbf{p}_i sont des vecteurs propres de A associés aux λ_i et les α_i sont des constantes arbitraires. Ainsi, le système linéarisé a une famille de solutions (espace vectoriel de dimension 2) qui tendent vers $\mathbf{0}$ quand $s \rightarrow +\infty$, et une famille de solutions (espace vectoriel de dimension 1), qui tendent vers $\mathbf{0}$ quand $s \rightarrow -\infty$. Il n'y a pas de solution non nulle de (5) qui tende vers $\mathbf{0}$ en $\pm\infty$. L'étude de l'existence d'onde progressive passe donc nécessairement par l'étude du système non linéaire (4).

Un résultat (qu'on admettra) de la théorie des équations différentielles assure qu'il existe une surface $\mathcal{S} \subset \mathbb{R}^3$ contenant $\mathbf{0}$ telle que si $\mathbf{X} = (U, V, W)$ est une solution de (4) avec $\mathbf{X}(s_0) \in \mathcal{S}$ pour un certain s_0 , alors $\mathbf{X}(s) \in \mathcal{S}$ pour $s \geq s_0$ et $\mathbf{X}(s) \rightarrow \mathbf{0}$ quand $s \rightarrow +\infty$. Il existe également une courbe $\mathcal{C} \subset \mathbb{R}^3$ passant par $\mathbf{0}$ telle qu'une solution de (4) partant de \mathcal{C} tend vers $\mathbf{0}$ quand $s \rightarrow -\infty$. Il existe un voisinage de $\mathbf{0}$ sur lequel \mathcal{S} et \mathcal{C} ne se rencontrent qu'en $\mathbf{0}$ et cette intersection n'est pas tangentielle. La surface \mathcal{S} sépare donc $\mathcal{S} - \{\mathbf{0}\}$ en deux branches disjointes, notées \mathcal{S}^+ et \mathcal{S}^- (Figure 2).

Pour un c donné, si $\mathbf{X}(0) \in \mathcal{S}$, alors $\mathbf{X}(s)$ existe sur un intervalle $] -\infty, s_1[$, avec $s_1 > 0$ et tend vers $\mathbf{0}$ quand $s \rightarrow -\infty$. Le problème de trouver des ondes solitaires progressives se ramène à choisir convenablement c de manière à ce que (i) $\mathbf{X}(0)$ soit sur une branche de \mathcal{S} , (ii) $\mathbf{X}(s)$ existe pour tout $s \in \mathbb{R}$ et (iii) $\mathbf{X}(s)$ rencontre \mathcal{S} pour s assez grand. Une telle solution tend alors bien vers $\mathbf{0}$ en $\pm\infty$ (Figure 2). Sous certaines conditions, on peut effectivement prouver que de telles orbites existent. On pourra d'ailleurs le mettre en évidence numériquement. Le résultat qu'on va présenter montre que de telles solutions ne peuvent exister que si $a \in]0, 1/2[$.

Proposition 1. *Si $a \in [1/2, 1[$, toute solution non constante rencontrant la courbe \mathcal{S} est non bornée.*

Preuve Rappelons que si $\mathbf{X}(0) \in \mathcal{S}$, alors $\mathbf{X} \rightarrow \mathbf{0}$ en $-\infty$. On admettra que les solutions qui ne rencontrent jamais \mathcal{S} ne peuvent pas tendre vers $\mathbf{0}$ en $-\infty$ et que \mathcal{S} est une courbe régulière tangente au vecteur propre \mathbf{p}_1 en $\mathbf{0}$. Or, on peut vérifier que les trois composantes de \mathbf{p}_1 ont même signe. Par conséquent, les trois composantes d'une solution $\mathbf{X} = (U, V, W)$ tendant vers $\mathbf{0}$ en $-\infty$ doivent avoir même signe dans un voisinage de l'infini.

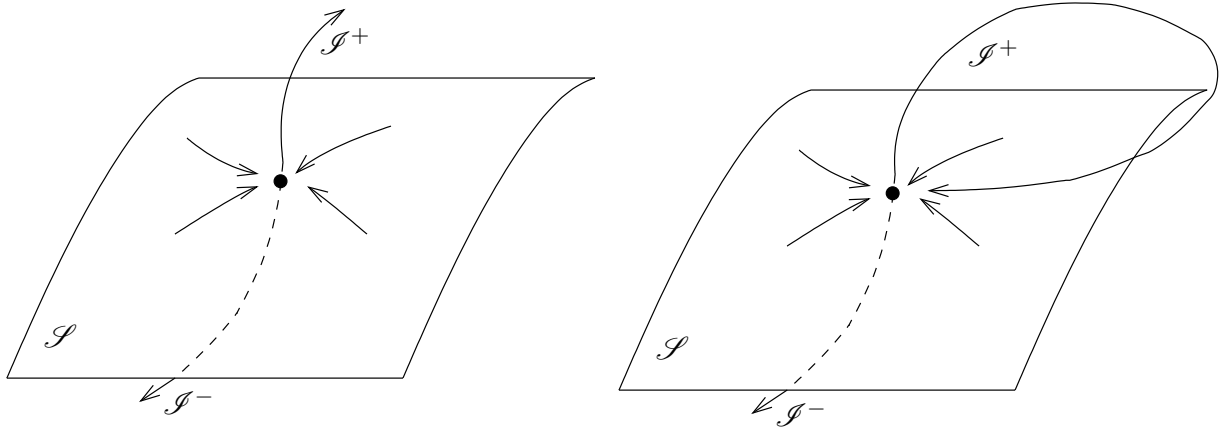


FIG. 2. Représentation schématique de \mathcal{S} et \mathcal{S}^+ . Les flèches indiquent le sens des s croissant.

On vérifie à partir de (4) que, si $U(s_0), V(s_0)$ et $W(s_0)$ sont tous strictement négatifs pour un certain s_0 , alors $U(s), V(s)$ et $W(s)$ restent strictement négatifs et décroissants pour $s \geq s_0$. Les seuls candidats possibles vérifient donc nécessairement U, V et $W \geq 0$ dans un voisinage de $-\infty$. Considérons donc, pour un $c > 0$, une solution $\mathbf{X} = (U, V, W)$ telle que pour s assez proche de $-\infty$, $\mathbf{X}(s) \in \mathcal{S}$ et a trois composantes positives. Montrons que si $a \in [1/2, 1[$ alors $U(s) > 0$ et $V(s) > 0$ tant que \mathbf{X} existe. Pour cela, on introduit la fonction $\psi(s) = \frac{1}{2}V^2(s) + F(U(s))$, avec $F(u) = \int_0^u f(\xi)d\xi$. On vérifie que $\psi' = cV^2 + VW$. Tant que $V > 0$, W reste positive et donc ψ est strictement croissante. Or, $\psi \rightarrow 0$ en $-\infty$, donc, tant que V est strictement positive, ψ l'est aussi, *i.e.* $V^2(s) > -2F(U(s))$. On vérifie que si $a \geq 1/2$, alors $F(u) \leq 0$ pour tout u . Donc, V ne peut s'annuler tant que \mathbf{X} existe. Par conséquent U et W ne cessent de croître, ce qui achève la preuve.

3.2. Simulation numérique

On considère le système (1) posé sur $[0, L] \times [0, T]$, et on se donne les conditions aux limites $u(0, t) = h(t), u(L, t) = 0$, et la condition initiale $u(x, 0) = w(x, 0) = 0$. On effectue une discrétisation en espace afin de se ramener à un système d'équations différentielles ordinaires. On peut alors tirer partie des fonctions de résolution d'équations différentielles disponibles dans scilab ou matlab (par exemple). On se donne un entier positif non nul N et on pose $\delta x = L/N$ (appelé *pas d'espace*). On définit $x_j = j\delta x \in [0, L]$, pour $j = 0, \dots, N$. On note $u_j(t)$ (resp. $w_j(t)$) une approximation de $u(x_j, t)$ (resp. $w_j(t)$) et on propose d'approcher $\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x_j, t)$ par $(u_{j+1}(t) - 2u_j(t) + u_{j-1}(t))/\delta x^2$. La version semi-discrète du système (1) s'écrit donc :

$$(6) \quad \begin{cases} \frac{du_i}{dt} = \frac{\nu}{\delta x^2}(u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}) + f(u_i) - w_i + I_0, & i = 1, \dots, N-1 \\ \frac{dw_i}{dt} = \varepsilon(\beta u_i - \gamma w_i), & i = 0, \dots, N \end{cases}$$

avec $u_0(t) = h(t)$, $u_N(t) = 0$ et $u_i(0) = w_i(0) = 0$. Pour modéliser la stimulation d'une extrémité de l'axone, on prend $h(t) = h_0$ si $0 < t < T_0$, et $h(t) = 0$ sinon. On fixe $L = 20$, $\delta x = 0.2$, $\nu = 0.01$, $a = 0.25$, $\varepsilon = 0.01$, $\beta = 0.2$, $\gamma = 1$, $I_0 = 0$ et on réalise une première expérience numérique avec $T_0 = 4$ et $h_0 = 3$: l'impulsion disparaît rapidement sans se propager. En revanche avec $T_0 = 4$ et $h_0 = 4$, l'impulsion se propage en adoptant rapidement une forme sensiblement constante. Ceci met en évidence un effet de seuil pour l'apparition de solution tendant vers une onde progressive, et reproduit bien un phénomène observé expérimentalement.

Suggestions pour le développement

- ▶ *Soulignons qu'il s'agit d'un menu à la carte et que vous pouvez choisir d'étudier certains points, pas tous, pas nécessairement dans l'ordre, et de façon plus ou moins fouillée. Vous pouvez aussi vous poser d'autres questions que celles indiquées plus bas. Il est très vivement souhaité que vos investigations comportent une partie traitée sur ordinateur et, si possible, des représentations graphiques de vos résultats.*
 - Dans l'exemple de la Section 2, étudier la stabilité du point d'équilibre et expliquer qualitativement l'effet de seuil à l'aide du plan de phase.
 - Faire une étude du comportement de (3) quand on fait varier γ (avec $I_0 = 0$). En particulier, expliquer pourquoi pour certaines valeurs de γ le potentiel ne revient pas à l'équilibre.
 - Effectuer des simulations numériques des cas homogènes en espace. Par exemple dans (3), considérer des cas où $I_0 \neq 0$ (avec, par exemple, $\varepsilon = 0.01$, $\gamma = 3$, $a = 0.025$).
 - Faire une présentation plus détaillée de la preuve de la Proposition 1.
 - Effectuer des simulations numériques de (1). On pourra, si on le souhaite, se limiter au cas $\varepsilon = 0$. On pourra suivre la démarche de la Section 3.2 ou proposer une méthode alternative. Pour vérifier la validité des solutions obtenues dans le cas où $\varepsilon = 0$, on peut utiliser le résultat suivant : l'équation $\frac{\partial u}{\partial t} = \nu \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u(1-u)(u-a)$ admet une solution de type onde progressive $u(x,t) = U(x-ct)$ telle que $U \rightarrow 1$ en $-\infty$ et $U \rightarrow 0$ en $+\infty$. Cette solution est un front se propageant à la vitesse $c = \sqrt{\frac{\nu}{2}(1-2a)}$. On pourra simuler ce cas en prenant $L = 20$, $\delta x = 0.05$, $\nu = 0.01$, $a = 0.1$, $\varepsilon = 0$ et $h(t) = 1$.