

Méthodes mathématiques pour les neurosciences : Examen

Jonathan Touboul Olivier Faugeras

16 Janvier 2008

Les documents de cours sont autorisés. L'examen dure 3h.

Exercice 1 : (/2) Bifurcations en temps discret On considère le système dynamique réel:

$$x_{k+1} = F_\lambda(x_k)$$

avec $F_\lambda(x) = \lambda x - x^3$.

1. Identifier les points fixes du système et leur stabilité. A quelles valeurs de λ peut-il se produire une bifurcation?
2. Identifier le type des différentes bifurcations pour $\lambda \neq 1$.
3. Que se passe-t-il pour $\lambda = 1$? Donner une interprétation en termes de comportement du système.
4. Tracer le diagramme de bifurcation, c'est à dire les points fixes et leur stabilité en fonction de λ .

Exercice 2 : (/3) Potentiel de membrane stationnaires pour modèles intègre-et-tire bruités

On considère le neurone intègre-et-tire bruité:

$$\tau_m dV_t = f(V_t) dt + \sigma dW_t \quad (1)$$

où W est un mouvement brownien standard. Le neurone émet un spike quand son potentiel de membrane V atteint le seuil θ et son potentiel de membrane est instantanément réinitialisé à la valeur V_r .

1. Écrire l'équation de Fokker-Planck pour la densité de transition $p(t, x, y)$ du potentiel de membrane (1). En déduire l'équation différentielle ordinaire sur la densité stationnaire du potentiel de membrane $p(y)$ (i.e. qui ne dépend pas du temps ni du point de départ x).
2. Soit ν_0 le taux de décharge instantané du neurone. On donne les conditions limites:

$$\begin{cases} p(\theta) = 0 \\ \frac{dp}{dy}(\theta) = -\frac{2\nu_0\tau_m}{\sigma^2} \\ p(V_r^+) - p(V_r^-) = 0 \\ \frac{dp}{dy}(V_r^+) - \frac{dp}{dy}(V_r^-) = -\frac{2\nu_0\tau_m}{\sigma^2} \end{cases}$$

Résoudre l'équation de Fokker-Planck dans le cas général. En déduire le taux de décharge instantané ν_0 .

3. Application: donner la densité stationnaire pour l'intègre-et-tire à fuite: $f(x) = \mu - x$.

Exercice 3 : (/1) Potentiel de membrane d'un neurone avec conductances synaptiques bruitées On se donne le modèle de l'intègre-et-tire à fuite avec conductances synaptiques browniennes:

$$\begin{cases} dV_t = (-\lambda V_t + I_e(t)) dt + g(V_t - E) dW_t \\ V(0) = V_{\text{reset}} \end{cases}$$

Calculer le potentiel de membrane au temps t .

Problème : (/18) Réseau de deux neurones connectés par des connections chimiques inhibitrices et électriques

Le but de cet exercice est d'étudier un réseau constitué de deux neurones integrate-et-tire à fuite notés 1 et 2. Chaque neurone est modélisé par son potentiel de membrane $V_j(t)$ pour $j \in \{1, 2\}$. Ce potentiel de membrane suit l'équation:

$$c_m \frac{dV_j(t)}{dt} = -g_m(V_j(t) - V_r) + I_{app} \quad (2)$$

où I_{app} est le courant appliqué au neurone.

Le neurone émet un spike (potentiel d'action) quand le potentiel de membrane atteint la valeur de seuil V_{th} . Après avoir émis un potentiel d'action, le potentiel de membrane du neurone est réinitialisé à la valeur $V_{reset} < V_{th}$.

1. Étude d'un neurone seul:

- (a) À quoi correspondent les différents paramètres du modèle: c_m , g_m , V_r ?
- (b) Calculer la solution de l'équation (2) avec la condition initiale : $V_j(0) = V_{reset}$.
- (c) Trouver une condition sur I_{app} en fonction des paramètres g_m et V_r pour que le neurone émette un spike. Dans le cas où le neurone spike, calculer le temps du premier spike. En déduire que chaque neurone, s'il est seul, décharge de façon périodique avec la fréquence:

$$f = \left[\frac{c_m}{g_m} \log \left(\frac{I_{app} - g_m(V_{reset} - V_r)}{I_{app} - g_m(V_{th} - V_r)} \right) \right]^{-1} \quad (3)$$

- (d) Peut-on connaître le courant I_{app} connaissant la fréquence de décharge du neurone?
- (e) Comment varie la fréquence de décharge en fonction du courant appliqué?

2. Différents couplages entre cellules: Nous considérons ici deux couplages distincts: un couplage chimique inhibiteur et un couplage électrique. Le couplage chimique inhibiteur entre deux neurones est modélisé par l'injection d'un courant sous forme de *fonction alpha*, c'est à dire que si le neurone j reçoit un spike en provenance du neurone k au temps $t^* \in \mathbb{R}$ (ici $j, k \in \{1, 2\}$), on ajoute au courant d'entrée du neurone j le courant inhibiteur:

$$I_{syn,j,k}(t) = -q_s S_{j,k}(t - t^*) = -q_s \alpha^2 (t - t^*) e^{-\alpha(t - t^*)} \quad t \geq t^* \quad (4)$$

où α est l'inverse du temps caractéristique du temps d'intégration de la synapse et q_s la force du couplage entre les cellules. Les courants sont sommés linéairement.

Le couplage électrique est modélisé comme étant la somme d'un terme proportionnel à la différence de potentiel de membrane entre les neurones et d'un Dirac aux temps de spike. Ainsi pour le neurone i , le couplage électrique s'écrit:

$$I_{elec,i}(t) = g_e \left\{ (V_j(t) - V_i(t)) + \beta \delta(V_j(t) - V_{th}) \right\}$$

- (a) Supposons que le neurone 1 émet des potentiels d'actions périodiquement avec une période T (depuis un temps infini).

Ecrire le courant synaptique total de type chimique reçu par la cellule 2 à un temps t , i.e. pour $t \in [nT, (n+1)T)$:

$$I_{chim}(t) = \sum_{k=-\infty}^n I_{syn}(t - kT)$$

et montrer qu'il s'écrit sous la forme $I_{chim}(t) = -q_s S_T(t - nT)$ avec

$$S_T(t) = \frac{\alpha^2 e^{-t}}{(1 - e^{-\alpha T})^2} \left(t(1 - e^{-\alpha T}) + T e^{-\alpha T} \right) \quad (5)$$

(b) **Écrire l'équation du système totalement couplé** (chimiquement et électriquement) en supposant connus temps successifs de spike $(t_{n,j}, n \geq 0)$ pour les cellules $j = 1, 2$.

Faire un changement de variable et de temps pour adimensionner l'équation et afin que la reinitialisation de la nouvelle variable après le spike soit $v_{reset} = 0$ et le seuil de spike soit $v_{th} = 1$.

Montrer qu'elle s'écrit sous la forme:

$$\begin{cases} \frac{dv_1}{d\tau} = -v_1 + I - g_s \sum_{\tau_{n,2} \leq \tau} s_{12}(\tau - \tau_{n,2}) + \bar{g}_c \left[(v_2 - v_1) + \bar{\beta} \sum_{\tau_{n,2} \leq \tau} \delta(\tau - \tau_{n,2}) \right] \\ \frac{dv_2}{d\tau} = -v_2 + I - g_s \sum_{\tau_{n,1} \leq \tau} s_{21}(\tau - \tau_{n,1}) + \bar{g}_c \left[(v_1 - v_2) + \bar{\beta} \sum_{\tau_{n,1} \leq \tau} \delta(\tau - \tau_{n,1}) \right] \end{cases} \quad (6)$$

avec s_{12} et s_{21} des fonctions alpha de paramètre $\bar{\alpha}$. Expliciter les expressions de v_i , τ , s_{ij} , I , g_s , \bar{g}_c , $\bar{\beta}$, $\bar{\alpha}$, en fonction des paramètres du modèle.

A partir de maintenant, nous travaillons sur ce modèle adimensionné (6).

3. Réduction à un modèle de phase: On considère maintenant le réseau composé des deux neurones faiblement couplés. Chacun des neurones est décrit par l'équation (2) dans un état oscillant à la fréquence (3). On considère que le couplage est faible, c'est à dire que le comportement intrinsèque du neurone domine la dynamique. Dans ce cas, les neurones continuent à émettre des potentiels d'action à des temps qui sont des "perturbations" des multiples de la période $(m + \Phi_j)T$ et les phases Φ_j dépendent du temps. Ils restent proches de la trajectoire appelée cycle limite:

$$v_{LC}(t) = I(1 - e^{-(t \bmod T)})$$

où $(t \bmod T)$ désigne l'unique point $t^* \in [0, T)$ tel qu'il existe un entier $k \in \mathbb{Z}$ tel que $t = t^* + kT$.

Le principe de la réduction de phase est de s'intéresser aux temps relatifs des spikes plutôt qu'au potentiel de membrane. On s'intéresse donc aux variables $\Phi_j(t)$ qui représentent les délais relatifs par rapport aux temps de spikes réguliers.

Les détails de la réduction de phase ne sont pas demandés ici et on pourra faire l'exercice en considérant le nouveau système dynamique obtenu.

Des calculs classiques sur le modèle de phase, donnent l'équation différentielle de la différence de phase $\Phi(t) = \Phi_2(t) - \Phi_1(t)$. Cette équation s'écrit

$$\frac{d\Phi}{dt} = G(\Phi)$$

avec

$$G = \frac{1}{T} \int_0^T Z(t)(c_{12}(t - \Phi T) - c_{21}(t + \Phi T)) dt$$

où c_{ij} est le couplage entre i et j et Z est appelée fonction de sensibilité de la phase.

On rappelle enfin que $I(1 - e^{-T}) = 1$.

(a) **Sensibilité aux perturbations:** On considère un neurone intègre et tire à fuite réduit:

$$\frac{dv}{dt} = -v + I$$

qui émet un potentiel d'action quand $v = 1$ et est reinitialisé en 0. Supposons $I > 1$. Dans ce cas le neurone émet des impulsions à la période T telle que $I(1 - e^{-T}) = 1$.

La fonction $v(t)$ est donc t périodique. On veut étudier l'effet d'une petite perturbation de type Dirac d'amplitude ε arrivant à l'instant $t^* \in (0, T)$ sur le temps du spike.

A l'instant t^* , le potentiel de membrane saute donc immédiatement de $I(1 - e^{-t^*})$ à $I(1 - e^{-t^*}) + \varepsilon$.

Calculer le nouveau temps de spike $\tilde{T}(t^*)$ et la fonction dite avance de phase

$$\Delta\Phi(t^*) = \frac{T - \tilde{T}(t^*)}{T}$$

(on pourra distinguer les cas t^* inférieur ou supérieur à $\log(I/(I - 1 + \varepsilon))$).

Calculer la dérivée par rapport à ε de la fonction obtenue sur $[0, \log(I/(I - 1 + \varepsilon))]$ en $\varepsilon = 0$

On définit alors la fonction de sensibilité de la phase :

$$Z(t) = \frac{e^t}{TI} \quad (7)$$

(b) **Couplage électrique:**

i. Dans le cas du couplage électrique seul, le couplage d'écrit $g_c(v_{LC}(t) + \beta\delta(t \bmod T))$ pour les deux connections. Montrer que dans ce cas, la fonction $G_c(\Phi)$ s'écrit:

$$\begin{cases} g_c \frac{2}{T} (\Phi \sinh((1 - \Phi)T) - (1 - \Phi) \sinh(\Phi T)) + g_c \frac{\beta}{IT^2} (e^{\Phi T} - e^{(1-\Phi)T}) , & 0 < \Phi < 1 \\ 0 & \Phi \in \{0, 1\} \end{cases} \quad (8)$$

- ii. Montrer que les points $\{0, 1/2, 1\}$ sont des points d'équilibre. Interpréter les résultats en terme de comportement du réseau.
- iii. **Montrer** que dans le cas $\beta = 0$, l'équilibre $1/2$ est stable pour tout $T > 0$.
- iv. **Montrer que** pour tout $T > 0$ il existe un réel $\beta_c(T)$ qui ne dépend que de T (et d'aucun autre paramètre du modèle) tel que pour $\beta < \beta_c(T)$, l'équilibre est stable et pour $\beta > \beta_c(T)$ l'équilibre est instable.

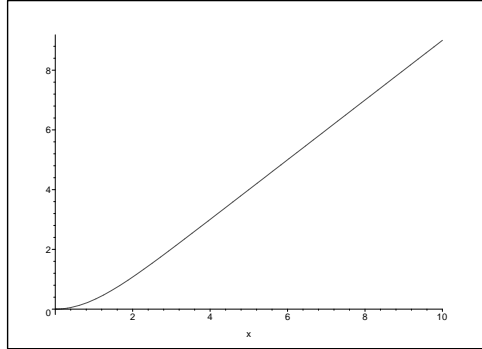


Figure 1: Fonction $\beta_c(T)$

On donne le graphe de $\beta_c(T)$ à la figure Fig.1.

- v. On admet (ou on peut le montrer) que $T \mapsto \beta_c(T)$ est une bijection croissante. En déduire que à β fixé il existe un T critique T_c tel que pour $T < T_c$ l'équilibre est instable et pour $T > T_c$ l'équilibre est stable.
- vi. Calculer $G_c(0^+)$ et identifier son signe. Sans faire de calcul, montrer que deux autres équilibres instables existent pour $T > T_c$. On admet que ce sont les deux seul équilibres en plus que $\{0, 1/2, 1\}$.
- vii. Tracer les courbes $G_c(\Phi)$ à β fixé pour $T < T_c$ et $T > T_c$.
- viii. Étude de la bifurcation: Montrer que $\frac{\partial^2 G_c}{\partial \Phi^2} = 0$ et calculer $\frac{\partial^3 F}{\partial \Phi^3}$. On trace cette dérivée dans la figure 2. On admet qu'elle ne s'annule jamais.
- On en conclut qu'au point de bifurcation $(1/2, T_c)$, on a une bifurcation fourche, c'est à dire:

$$\begin{cases} \frac{\partial G_c}{\partial \Phi} = \frac{\partial^2 G_c}{\partial \Phi^2} = 0 \\ \frac{\partial^3 G_c}{\partial \Phi^3} \neq 0 \end{cases}$$

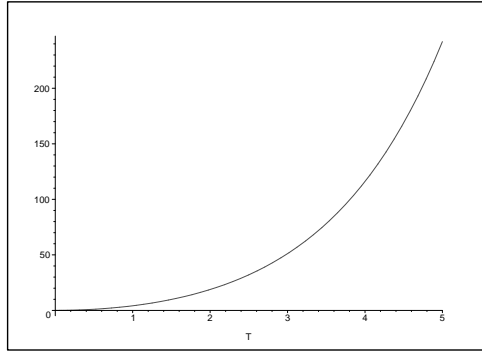


Figure 2: Dérivée troisième de G_c en $1/2$ en fonction de T

On doit formellement vérifier également que $\frac{\partial G_c}{\partial T} = 0$ et $\frac{\partial^2 G_c}{\partial \Phi \partial T} \neq 0$. Les calculs sont très lourds donc il n'est pas demandé de les faire ici.

Tracer les points d'équilibre et leur stabilité en fonction de T sur un diagramme.

Donner une interprétation en termes de comportement du réseau.

- (c) **Couplage chimique:** Dans le cas du couplage chimique seul, les fonctions de connections c_{ij} sont égales à $I_{chim}(t)$ calculé à la question 2.a (en version adimensionnée, mais les deux fonctions sont identiques en remplaçant α par $\bar{\alpha}$ et q_s par g_s).

- i. Calculer $\int_{\varepsilon_1 T}^{\varepsilon_2 T} e^t I_{chim}(t) dt$ pour $nT \leq \varepsilon_1 T < \varepsilon_2 T < (n+1)T$.
- ii. En déduire l'expression de $G(\Phi)$.
- iii. **Montrer que** les points $\{0, 1/2, 1\}$ sont toujours des points d'équilibres. Les points 0 et 1 correspondent à l'émission en phase de potentiels d'action et $1/2$ en opposition de phase.
- iv. **Etudier la stabilité** des équilibres 0 et 1 pour tout T . Pour $1/2$ on pourra s'intéresser aux cas extrêmes T très grand et T proche de 0. Les calculs sont difficiles. On donne la courbe $G'(1/2)$ en fonction de T pour un α fixé à la figure 3.

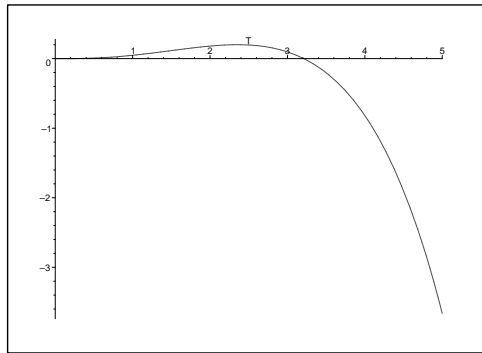


Figure 3: $G'(1/2)$ en fonction de T .

- v. En déduire que pour T suffisamment grand que l'on a existence de deux autres points fixes instables. On admettra également que ce sont les deux seuls points fixes en plus.
- vi. Tracer le diagramme de bifurcations du modèle de phase. Quel bifurcation semble-t-il exister? Décrire le comportement global du réseau.