Méthodes Mathématiques pour les neurosciences
TD 1

Romain Veltz Olivier Faugeras

October 2, 2008

Page du cours:
http://www-sop.inria.fr/odyssee/team/Jonathan.Touboul/WebPages/MMN.html

Exercice 1 : Question d'unicité

On peut montrer, en utilisant le principe de Bernouilli, que la hauteur d'eau d'un réservoir dont le fond est percé d'un orifice, vérifie une équation du type

$$\dot{h}(t) = -A\sqrt{h(t)}$$

oú A est une constante positive dépendant des paramètres physiques du problème. Montrer qu'une telle équation a plusieurs solutions sous la condition initiale $h(0) = 0$. Connaissant l'état du réservoir l'instant t_0, peut-on en déduire son état à n'importe quel instant ?

Exercice 2 : Equations linéaires

Considérons l'équation

$$(1) \quad \begin{cases} \dot{x}(t) & = A(t)x(t) + b(t) \\ x(t_0) & = x_0 \end{cases}$$

où $A \in C^0(I, M_n(\mathbb{R}))$, b est continue sur un intervalle ouvert I et $t_0 \in I$.

1. Trouver la solution quand $A(t)$ commute avec $A(s)$ et $b \equiv 0$.

2. Dans le cas $b = 0$. Montrer que l'application (fonction matricielle) $\Phi_{t_0}^{t_1}$: $x(t_0) \to x(t_1)$ vérifie $\Phi_{t_1}^{t_2}\Phi_{t_0}^{t_1} = \Phi_{t_0}^{t_2}$. Prouver que

$$det\Phi_{t_0}^{t_1} = exp\left(\int_{t_0}^{t_1} trA(s)ds\right)$$

3. Exprimer la solution de (1) en fonction de Φ.

4. Si $b = 0$, montrer que la solution s'écrit :

$$x(t) = \mathcal{P}\exp\left(\int_{t_0}^{t} A(s)ds\right)x_0$$

où

$$\mathcal{P}\left[A(t)A(s)\right] = \begin{cases} A(t)A(s) \text{ si } t > s \\ A(s)A(t) \text{ si } t < s \end{cases}$$

On prouvera que le membre de droite et bien définit. En déduire l'intervalle de définition des solutions.

Exercice 3 : Le neurone θ Le neurone theta est un modèle abstrait de la génération du potentiel d'action. Le potentiel est représenté par la variable $\theta \in \mathcal{S}^1$ ($\mathcal{S}^1 = \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$ est le cercle, i.e., $[0, 2\pi]$ où 0 et 2π sont identifiés) et suit l'équation différentielle suivante :

$$\frac{d\theta}{dt} = 1 - \cos\theta + (1 + \cos\theta)I$$

où I est le courant injecté. On considère que le neurone émet un potentiel d'action lorsque θ passe le point π.

1. Montrer que pour $I < 0$, il existe deux points d'équilibre pour le système, dont un est stable est l'autre instable. Montrer que toute solution n'ayant pas pour condition initiale le point d'équilibre instable converge vers le point d'équilibre stable.

2. Pour $I > 0$, montrer qu'il n'y a pas de point d'équilibre. En déduire que les trajectoires sont périodiques et que le neurone émet des potentiels d'action régulièrement espacés. Calculer la fréquence d'émission des spikes. Pour cela, on prouvera que dans ce cas, la solution s'écrit:

$$\theta(t) = 2\arctan\left(\tan(\sqrt{I}t + \alpha\sqrt{I})/\sqrt{I}\right)$$

où α est une constante d'intégration donnée par la condition initiale.

3. Que se passe-t-il pour $I = 0$?

Note: Ceci est un premier exemple de ce qu'on appelle une *bifurcation*. Il s'agit ici d'un changement dans la *nature* et le *nombre* de points d'équilibres. Cette bifurcation s'appelle une *saddle-node bifurcation on limit cycle* (nœud-col sur un cycle limite), et a été introduite par Ermentrout et Kopell (1986)

Exercice 4 : Frequence de decharge d'integres-et-tirent

1. On considere un neurone integre-et-tire simplissime:

$$\tau\frac{dV}{dt} = E_L - V + RI$$

avec seuil θ et reinitialisation V_r. Trouver la condition pour laquelle le neurone spike. Calculer dans ce cas la frequence de decharge (i.e. le nombre de spike par unite de temps) du neurone en fonction de I.

2. ($\frac{1}{2}\star$) On considere l'integre-et-tire quadratique

$$\tau\frac{dV}{dt} = (V - V_T)(V - E_L) + I.$$

Il n'y a pas de seuil dans ce modele, et on considere qu'un spike est emis quand le potentiel de membrane atteint $+\infty$ quand le systeme explose en temps fini. Le système est alors reinitialise a $-\infty$ (ou une constante v_r). Donner une condition pour que ce neurone spike. Sous cette condition, calculer la fréquence de décharge. [On donne: $\int_0^t \frac{dx}{x^2+1} = Arctan(t)$ et $\int_0^t \frac{dx}{x^2-1} = Argth(t)$]

Exercice 5 : Integration Synaptique On considere un neurone integre et tire a fuite, qui recoit a un spike tous les intervalles de temps T, qui le depolarise instantanement d'une valeur constante $a > 0$ (i.e. $V(t) = V(t^-) + a$ en un temps t ou un spike arrive). La dynamique du neurone est donc

$$\tau\frac{dV}{dt} = -V$$

et il emet un spike des qu'il atteint le seuil θ. On suppose qu'a l'instant $t = 0$ le potentiel de membrane est a sa valeur de repos $V(0) = 0$ et que le premier spike arrive au temps T.

Trouver une condition sur a et T pour que le neurone spike. Dans le cas ou le neurone emet une impulsion, trouver le temps du premier spike.

Exercice 6 : Integrateur parfait L'integre-et-tire habituel, dit aussi integrateur a fuite, satisfait l'equation differentielle:

$$C\frac{dV}{dt} = -g_L V + I(t)$$

ou g_L est la conductance de fuite, C la capacite membranaire et I le courant injecte. L'integrateur parfait correspond au cas limite $g_L = 0$.

Sans perte de generalite, on etudie le systeme integrateur parfait adimensionne de seuil 1 et de valeur de reinitialisation 0, et avec condition initiale en $t = 0$:

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} & = I(t) \\ V(0) & = V_0 \in [0, 1) \\ V(t^-) & = 1 \Rightarrow V(t) = 0 \end{cases}$$

On suppose que le courant d'entree est une fonction bornee du temps admettant une valeur moyenne.

Note: On definit la moyenne temporelle d'une fonction par la limite, si elle existe:

$$\langle f \rangle = \lim_{T\to\infty} \frac{1}{T} \int_0^T f(t)\, dt$$

1. On note $V(t)$ le potentiel de membrane de ce neurone, et $U(t)$ la solution de :

   $$\begin{cases} \frac{dU(t)}{dt} = I(t) \\ U(0) = V_0 \end{cases}$$

   Calculer en fonction de $U(t)$ et $V(t)$ que le nombre d'impulsions emises dans l'intervalle $[0, t]$.

2. Montrer que le modele n'emet qu'un nombre fini d'impulsions si $\langle I \rangle < 0$ et une infinite d'impulsions si $\langle I \rangle > 0$. Que peut-on dire si $\langle I \rangle = 0$?

3. Montrer que la frequence de decharge du neurone vaut $\big(\langle I \rangle)^+$ $(x^+ = \max(x, 0))$.

⋆ **Exercice 7 : Propagation d'ondes** On s'intéresse à la propagation d'ondes dans un axone de neurone spatialement étendu. On note V le potentiel de membrane, r_L la resistance longitudinale du cable, r_T^{-1} la conductivité transversale et c la conductivite, le tout etant exprime par unite de longueur. On note egalement i_{ext} la densite de courant par unité de longueur. On note x la coordonnée longitudinale le long du cable. On décomposant le courant dans la membrane par sa composante longitudinale $i_a(x)$ et sa composante transverse $i_m(x)$. L'interprétation en termes de circuit électrique est donnée dans la figure suivante:

1. En écrivant la conservation locale des charges, montrer que l'on a:

   $$u(x + dx, t) - u(x, t) = (r_L\, dx)\, i_a(t, x)$$

2. On rappelle que le courant transversal a travers un circuit RC est donne par l'équation:

$$C\frac{\partial u(t,x)}{\partial t} + \frac{u(t,x)}{R_T} + i_{[ions]}(t,x) - I_{ext}(t,x)$$

En utilisant la conservation du courant a chaque noeud, montrer que l'on a l'équation suivante:

$$i_a(t,x+dx) - i_a(t,x) = c\,dx\ \frac{\partial u(t,x)}{\partial t} + \frac{u(t,x)}{r_T}\ dx + i_{[ions]}(t,x) - i_{ext}(t)dx$$

En deduire en "physiquement" l'equation du potentiel de membrane le long de l'axone (en utilisant de judicieux changements de variables):

$$\boxed{\frac{\partial u}{\partial t}(t,x) = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(t,x) - u(t,x) - i_{[ions]}(t,x) + i_{ext}(t,x)}$$

3. On s'intéresse au modèle linéaire dans un premier temps (i.e.: $i_{[ions]} \equiv 0$).
   (a) Trouver les solutions stationnaires (i.e. independantes du temps) du potentiel de membrane le long du cable (equation de la chaleur). On cherchera des solutions avec conditions limites $v(x=0) = a,\ \ v(x = L) = b$ ou des conditions initiales $v(0) = a,\ v'(0) = b$.
   (b) Trouver les solutions qui se propagent a vitesse constante le long du cable [poser c la vitesse et étudier la fonction v définie par $v(x-ct) := u(x,t)$.]
   (c) Trouver la solution generale en resolvant l'equation de Green (utiliser la transformee de Fourier):

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

4. On s'interesse maintenant à un modèle non-linéaire de type Fitzhugh-Nagumo. L'equation de cable s'ecrit dans ce cas:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t}(t,x) & = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(t,x) + f(u) - w + i_{ext}(t,x) \\ \frac{\partial w}{\partial t} & = a(bu - w) \end{cases}$$

ou f est un polynome de degre 3.
   (a) Ecrire l'equation satisfaite par les solutions stationnaires.
   (b) Ecrire l'equation differentielle satisfaite par les solutions se propagant a la vitesse constante c le long du cable.
   Note: Par des methodes de perturbations singulieres, on peut montrer que le systeme a une vitesse de transport privilegiee, $c_0(w)$, unique. Ce phenomene n'etait pas present dans l'equation lineaire, c'est un phenomene purement non-lineaire. Dans le modele de Hodgkin et Huxley, la meme analyse mene a la meme conclusion qu'une vitesse de propagation est privilegiee dans le modele. Cette propriete concorde avec les observations experimentales trouvees par Hodgkin et Huxley sur l'axone geant du calamar ($c_0 \sim 21mm/ms$).