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

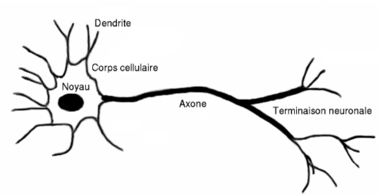
Coralie Renault

14 août 2012

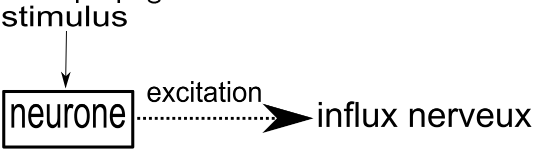
Des informations se transmettent à l'intérieur du corp humain. Nous allons nous à intéresser à une manière de modéliser mathématiquement cette transmission en étudiant le modèle de Hodgkin-Huxley.

Pour cela, il y a plusieurs étapes :

1. Comprendre comment les échanges ont lieu d'un point de vue biologique et donner une description des différentes cellules par des composants électriques..
2. Enoncer le modèle de Hodgkin-Huxley et expliquer d'où viennent les équations.
3. Simuler le modèle.
4. Se ramener au système à deux équations puis à celui de FitzHugh-Nagumo.

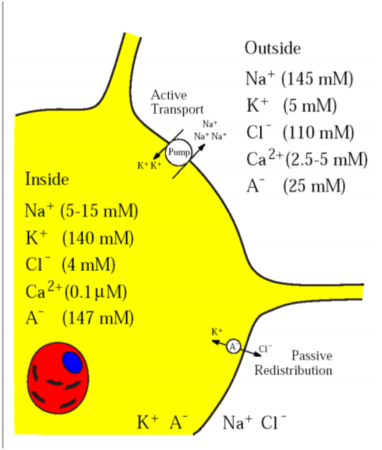


Les informations arrivent par les dentrites et le corps cellulaire et se propagent dans l'axone.



Au repos :

- Sépare deux milieux : intra cellulaire et extra cellulaire



Au repos :

- Sépare deux milieux : intra cellulaire et extra cellulaire
- Différence de potentiel entre ces deux milieux : répartition des ions différentes

On représentera la membrane plasmique par une pile

Au repos :

- Sépare deux milieux : intra cellulaire et extra cellulaire
- Différence de potentiel entre ces deux milieux : répartition des ions différentes
- Potentiel de repos de $-70\ \mu A/cm^2$

On représentera la membrane plasmique par une pile

Définition

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 régit par la loi :

$$q = CU$$

où C est la capacité du condensateur.
De plus,la charge q est reliée au courant i par :

$$i = \frac{\mathrm{d}q}{\mathrm{d}t}$$

d'où :

$$i = C\frac{\mathrm{d}U}{\mathrm{d}t}$$

On insérera un condensateur dans notre circuit électrique. A l''équilibre : les réactions chimiques s'équilibrent et on ne fait plus la différence d'une point de vue cinétique.

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

avec :

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

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

Les phénomènes membranaires suivent une loi du tout ou rien qui dépend d'une valeur seuil.
Si la valeur seuil est atteint les deux milieux échangent des ions grâce aux canaux ioniques.

Définition

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).

Chaque canal ionique a une affinité avec un type d'ions et les ions sont guidés par le gradient électrochimique.

les canaux ioniques

On s'intéresse aux canaux ioniques des ions potassiums, sodiums et les ions de fuites.
Deux types de canaux :

- Les canaux qui sont toujours ouverts et qui permettent au potentiel de repos de s'établir.
- Les canaux voltages-dépendants qui dépendent du potentiel membranaire.

Les canaux ioniques sont donc parfois fermés parfois ouverts.
On les modélise donc par des résistances variables.

Si le stimulus est assez important, un potentiel d'action se crée :

- Dépolarisation légère : le stimulus va entrainer l'ouverture des canaux sodiques donc les ions Na^+ vont entrer dans le milieu intra cellulaire.

Si le stimulus est assez important, un potentiel d'action se crée :

- Dépolarisation légère : le stimulus va entrainer l'ouverture des canaux sodiques donc les ions Na^+ vont entrer dans le milieu intra cellulaire.
- Le potentiel seul est atteint : tous les canaux des ions sodiums vont s'ouvrir. Cela va entrainer un changement de polarité et le potentiel membranaire atteint les 40 mV. Le gradient électrochimique va donc s'inverser et l'entrée des ions sodiums va diminuer.

Si le stimulus est assez important, un potentiel d'action se crée :

- Dépolarisation légère : le stimulus va entrainer l'ouverture des canaux sodiques donc les ions Na^+ vont entrer dans le milieu intra cellulaire.
- Le potentiel seul est atteint : tous les canaux des ions sodiums vont s'ouvrir. Cela va entrainer un changement de polarité et le potentiel membranaire atteint les 40 mV. Le gradient électrochimique va donc s'inverser et l'entrée des ions sodiums va diminuer.
- la repolarisation : la dépolarisation a entrainé l'ouverture des canaux potassiques donc le gradient électrochimique et de concentration sont dans le même sens. De plus, les canaux sodiques sont ouverts mais inactifs.Ainsi les ions Na^+ ne rentrent plus mais les canaux du potassium qui vont se refermer mais plus lentement laissent toujours sortir les ions potassiums.

- 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.

Remarque

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.

- 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.
- Les canaux sodiques sont fermés mais activables et le retour au potentiel de repos se fait grâce à une pompe sodium-potassium

Remarque

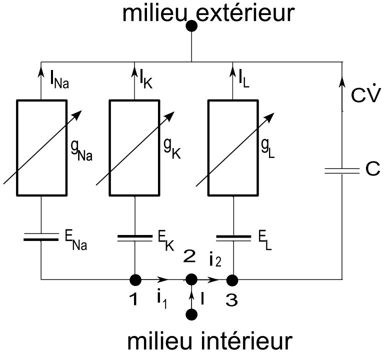
Lorsque la membrane a été dépolarisée, il faut attendre un laps de temps avant qu'un deuxième stimulus puisse engendrer un deuxième potentiel d'action. On parle de période réfractaire absolue.

Quelques hypothèses

- Les canaux peuvent prendre différents états (ouvert, fermé, actif et inactif)
- On modélise chaque canal par quatre canaux indépendants
- Si le canal est toujours actif, on note n sa probabilité d'être ouvert. On a donc pour le canal de départ une probabilité n^4 d'être ouvert.
- S'il peut être actif ou inactif on note m sa probabilité d'être ouvert et h sa probabilité d'être actif. La probabilité d'être actif et ouvert est donc m^3h
- On prend la conductance maximale pour chaque ions.

Quelques hypothèses

$$
\left\{
\begin{array}{rcl}
\frac{\mathrm{d}n}{\mathrm{d}t} & = & \alpha_n(1-n) - \beta_n n \\
\frac{\mathrm{d}m}{\mathrm{d}t} & = & \alpha_m(1-m) - \beta_m m \\
\frac{\mathrm{d}h}{\mathrm{d}t} & = & \alpha_h(1-h) - \beta_h h \\
-C\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} & = & m^3 h \overline{g_{Na}}(V - E_{Na}) + n^4 \overline{g_K}(V - E_K) \\
 & + & \overline{g_L}(V - E_L) - I
\end{array}
\right.
$$



Pour le potassium :

- La probabilité qu'un canal soit ouvert est égale à n et qu'il soit fermé est égale à (n-1) et l'ouverture et la fermeture dépendent du potentiel de la membrane.
- Il existe α_n et β_n des fonctions du potentiel qui contrôle le passage entre l'état fermé et l'état ouvert.
- dn correspond à la variation de la probabilité que le canal s'ouvre. On regarde quelle probabilité on a que le nombre de canal ouvert augmente pendant dt.

On obtient la première équation :

$$\frac{\mathrm{d}n}{\mathrm{d}t} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n$$

Pour le sodium :

- les équations ne sont pas couplées :l'ouverture et la fermeture sont indépendantes de l'activation et l'inactivation.
- il existe des fonctions du potentiel α_m et β_m qui vont déterminer le passage de l'état ouvert à l'état fermé

$$\frac{\mathrm{d}m}{\mathrm{d}t} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m$$

De plus, il existe aussi des fonctions du potentiel α_h et β_h qui vont déterminer le passage de l'état actif à l'état inactif

$$\frac{\mathrm{d}h}{\mathrm{d}t} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h$$

On va appliquer plusieurs fois la loi des nœuds :

- Loi au noeud 1 :

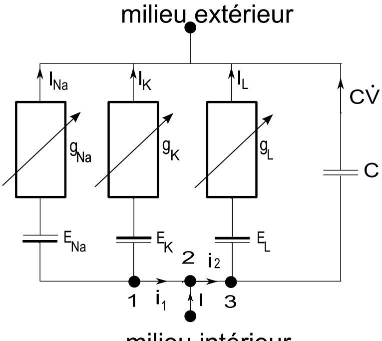
$$i_1 = -(I_{Na} + I_K)$$

- Loi au noeud 2 :

$$i_1 + I = i_2$$

- Loi au noeud 3 :

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



D'où :

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

Or la circulation des ions dépend de la conductance g des canaux :

Définition

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

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

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

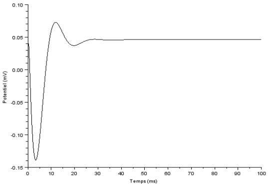
$$I_K = n^4 \overline{g_K}(V - E_K)$$

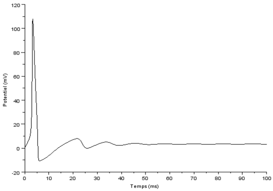
De même pour I_{Na} et I_L d'où :

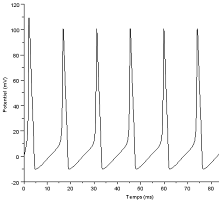
$$-C\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = m^3 h \overline{g_{Na}}(V - E_{Na}) + n^4 \overline{g_K}(V - E_K) + \overline{g_L}(V - E_L) - I$$

Etude du potentiel

- Conditions initiales : :$h_0 = 0.56$, $m_0 = 0.060$, $n_0 = 0.320$ et $V_0 = 0\ mV$.
- Le potentiel dans le temps pour trois courants constants :0 $\mu A/cm^2$,5 $\mu A/cm^2$ et 10 $\mu A/cm^2$

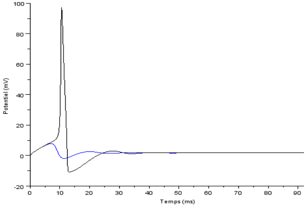


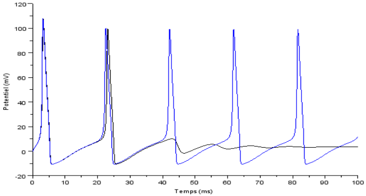




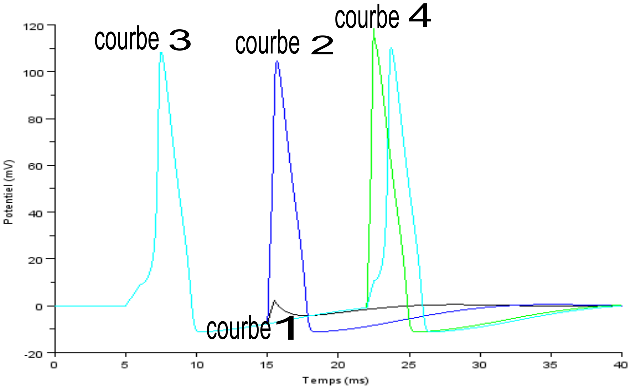
Etude du potentiel

- Les valeurs seuils : $2,34\ \mu A/cm^2$ et $2,35\ \mu A/cm^2$ à gauche et à droite $5,2\ \mu A/cm^2$ et $5,3\ \mu A/cm^2$

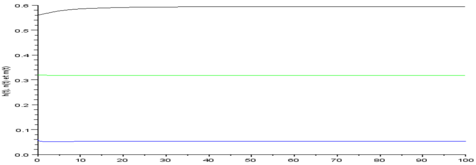


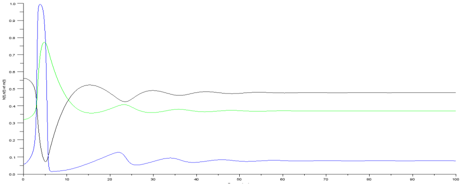


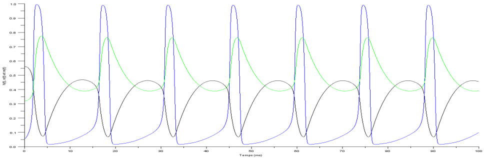
- Période réfractaire relative : $10\ \mu A/cm^2$ puis 25 ou 200 $\mu A/cm^2$ entre 5 et 6 ms puis entre 15 et 15.5 ms ou entre 22 et 22.5 ms.



- m est plus rapide que h et n à atteindre son état d'équilibre.

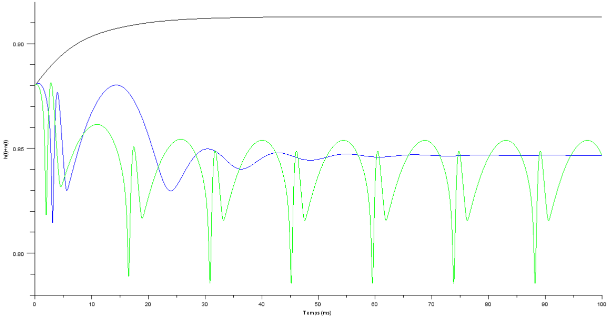






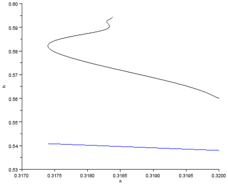
Vers le modèle à deux équations

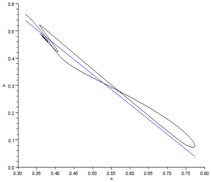
- $$n_\infty(V) + h_\infty(V) = 0.89$$

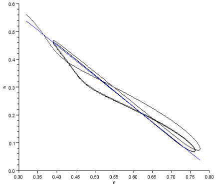


- Ainsi

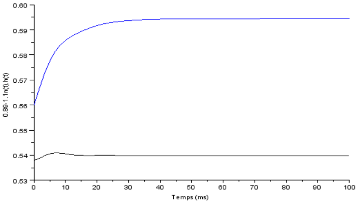
$$\exists a \in \mathbb{R}, \exists b \in \mathbb{R} \text{tel que } \forall t \in \mathbb{R}, , \ h(t) = a + bn(t)$$

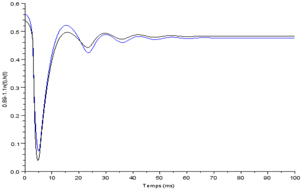


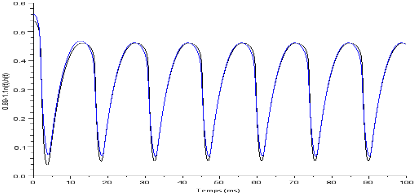




Vers le modèle à deux équations







On introduit une nouvelle variable :

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

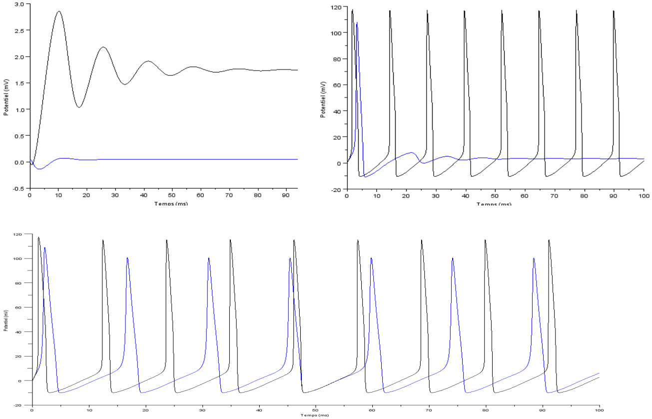
On a donc une nouvelle équation différentielle obtenue à partir des précédentes :

$$\frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = -(\alpha_n + \beta_n)w + 1.1\alpha_n$$

On a donc un nouveau modèle à deux équations :

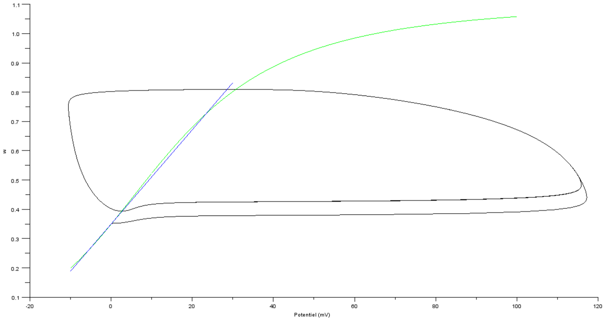
$$\left\{ \begin{array}{rcl} \frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} & = & -(\alpha_n + \beta_n)w + 1.1\alpha_n \\ -C\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} & = & (m_\infty(V))^3(0.89 - w)\overline{g_{Na}}(V - E_{Na}) + \\ & + & (\frac{w}{1.1})^4\overline{g_K}(V - E_K) + \overline{g_L}(V - E_L) - I \end{array} \right.$$

Superposition des deux modèles pour les trois courants constants.



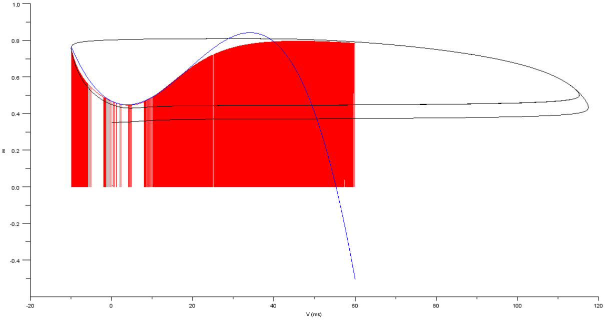
On a tracé la nullcline $\frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = 0$ et le portrait de phase (V,w) puis on a approximé la nullcline par la fonction qui représente une droite :

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



On a tracé la nullcline $\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = 0$ et le portrait de phase (V,w) puis on a approximé la nullcline par la fonction qui représente une cubique :

$$\begin{aligned} rclf : V \quad \mapsto \quad & -2,82 \cdot 10^{-5}(V-3)^3 + 4,51 \cdot 10^{-4}(V+1)^2 \\ & +9,2 \cdot 10^{-4}(V-3)^2 - 4,60 \cdot 10^{-3}(V-4) + 0.4002 \end{aligned}$$



On arrive donc au modèle de Fitzhugh-Nagumo :

$$\begin{cases} \frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} & = & \epsilon(V - \gamma w) \\ \frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} & = & V(V-\alpha)(1-V) + I \end{cases}$$

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