

Etude mathématique et simulation de la dynamique neuronale

Kévin Polisano

Encadré par :
Arnaud Tonnelier

23 Mai 2012



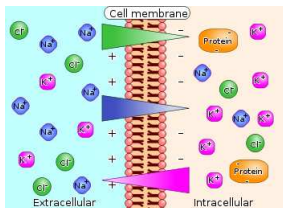
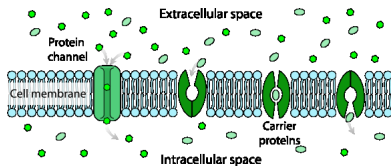
- 1 Introduction
 - Objet d'étude : le neurone biologique
 - Démarche suivie
- 2 Modèle de Hodgkin-Huxley
 - Modélisation physique
 - Simulation numérique du modèle
- 3 Réductions dimensionnelles de Hodgkin-Huxley
 - Elimination de 2 variables
 - Etude du modèle réduit
- 4 Modèles intègre-et-tire
 - Présentation du modèle IF
 - Introduction d'un nouveau type de seuil
- 5 Conclusion
 - Bilan
 - Perspectives futures

Sommaire

- 1 Introduction
 - Objet d'étude : le neurone biologique
 - Démarche suivie
- 2 Modèle de Hodgkin-Huxley
- 3 Réductions dimensionnelles de Hogkin-Huxley
- 4 Modèles intègre-et-tire
- 5 Conclusion

Introduction

Objet d'étude : le neurone biologique

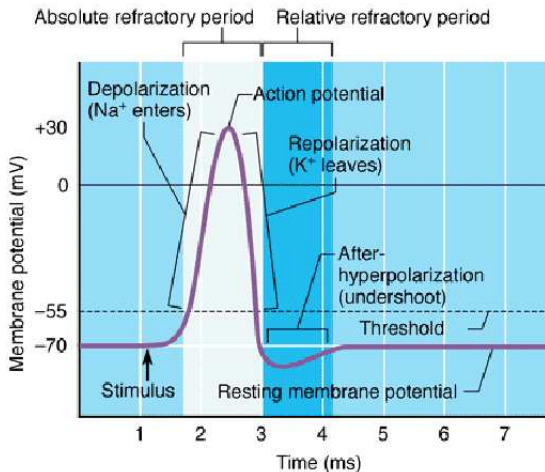


Bicouche lipidique

- Types de canaux
- Types d'ions

Echanges transmembranaire

- Potentiel de repos à environ -70 mV
- Flux d'ions et polarisation
- Potentiel d'action (spike)



© BENJAMIN/CUMMINGS

Introduction

Démarche suivie

Plan d'attaque

- Présentation du modèle de Hodgkin et Huxley
- Réduction du modèle et étude mathématiques
- Modèles intègre-et-tire avec un nouveau type de seuil

Introduction

Démarche suivie

Plan d'attaque

- Présentation du modèle de Hodgkin et Huxley
- Réduction du modèle et étude mathématiques
- Modèles intègre-et-tire avec un nouveau type de seuil

Introduction

Démarche suivie

Plan d'attaque

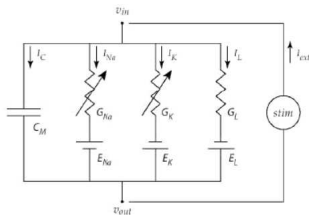
- Présentation du modèle de Hodgkin et Huxley
- Réduction du modèle et étude mathématiques
- Modèles intègre-et-tire avec un nouveau type de seuil

Sommaire

- 1 Introduction
- 2 **Modèle de Hodgkin-Huxley**
 - Modélisation physique
 - Simulation numérique du modèle
- 3 Réductions dimensionnelles de Hogkin-Huxley
- 4 Modèles intègre-et-tire
- 5 Conclusion

Modélisation physique

Equations de Hodgkin-Huxley



Equation des canaux

Fraction de portes fermées $1 - p_i(t)$ $\xrightleftharpoons[\beta_i(V)]{\alpha_i(V)}$ Fraction de portes ouvertes $p_i(t)$

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i(t)) - \beta_i(V)p_i(t) = \frac{\rho_\infty(V) - p_i(t)}{\tau_i(V)}$$

$$\rho_\infty(V) = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} \quad \text{et} \quad \tau_i(V) = \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}$$

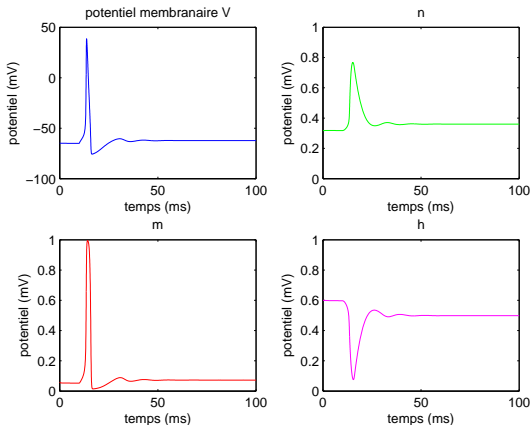
Equation du circuit

- loi des mailles : $I_C + I_{Na} + I_K + I_L = 0$
- loi d'ohm : $I_i = g_i(V - E_i)$

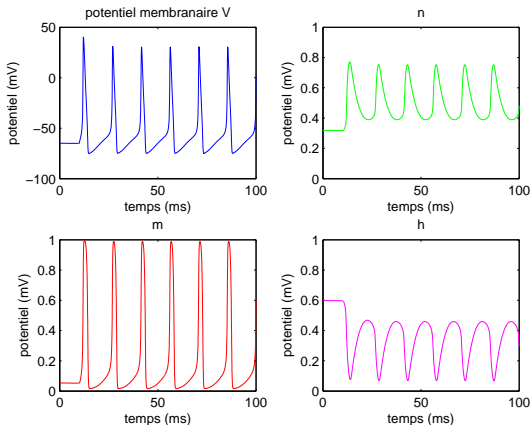
Equations de Hodgkin-Huxley

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

Stimulation par un échelon de courant de $4 \mu A$



Stimulation par un échelon de courant de $10 \mu A$

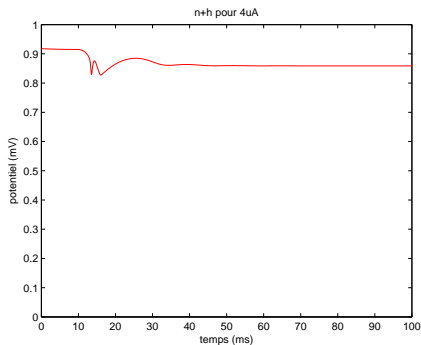


Sommaire

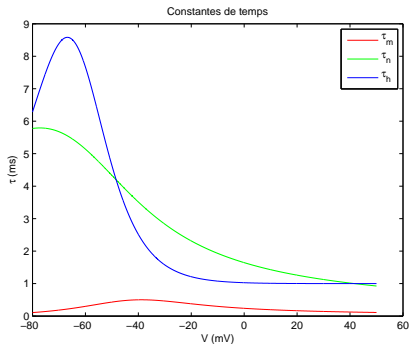
- 1 Introduction
- 2 Modèle de Hodgkin-Huxley
- 3 Réductions dimensionnelles de Hodgkin-Huxley**
 - Elimination de 2 variables
 - Etude du modèle réduit
- 4 Modèles intègre-et-tire
- 5 Conclusion

Réduction dimensionnelle

Elimination de 2 variables



$$n + h \simeq 0.87$$



$$m(t) \simeq m_{\infty}(V(t))$$

Réduction dimensionnelle

Equations du modèle réduit

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_M} [I_{app} - I_{ion}(V, n)] \equiv f(V, n) \\ \frac{dn}{dt} = \frac{\phi(n_\infty(V) - n)}{\tau_n(V)} \equiv g(V, n) \end{cases}$$

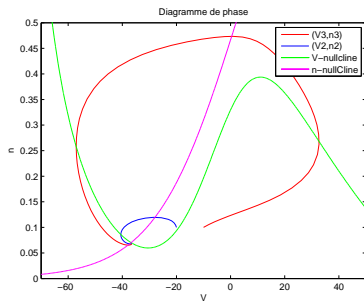
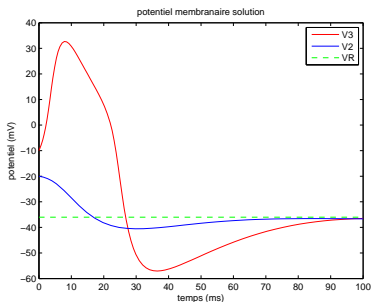
$$I_{ion}(V, n) = g_{Ca} m_\infty(V - E_{Ca}) - g_K n(V - E_K) - g_L(V - E_L)$$

Intérêts du modèle réduit

- Représentation des variables dans le plan de phase
- Interprétations géométriques du comportement neuronal
- Etude du système dynamique (stabilité, bifurcation, etc)

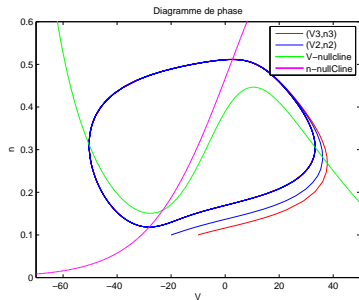
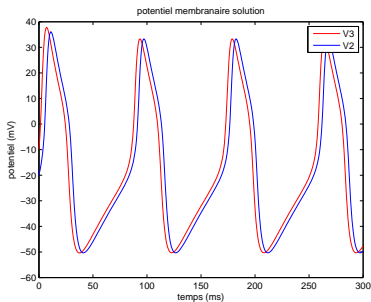
Stimulation par un échelon de courant de 60 mA

Réponses temporelle et dans le plan de phase



Stimulation par un échelon de courant de 100 mA

Réponses temporelle et dans le plan de phase



Analyse théorique du système

Etude de stabilité du point fixe

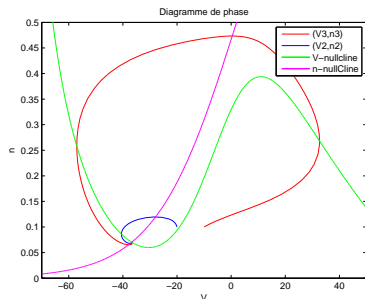
On examine les valeurs propres de la matrice jacobienne :

$$\begin{bmatrix} -\frac{\partial I_{ion}(V_R, n_R)}{\partial V} / C_M & -g_K(V_R - E_K) / C_M \\ \phi n'_\infty(V_R) / \tau_n(V_R) & -\phi / \tau_n(V_R) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$$

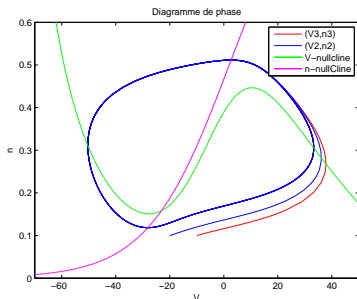
Nature du point fixe

- $a \leq 0$ le point fixe est **stable**
- $a > 0$
 - si $-a/b > -c/d$ alors le point fixe est **instable**
 - sinon **stable** si $a + d < 0$ et **instable** si $a + d > 0$

Interprétations dans le plan de phase

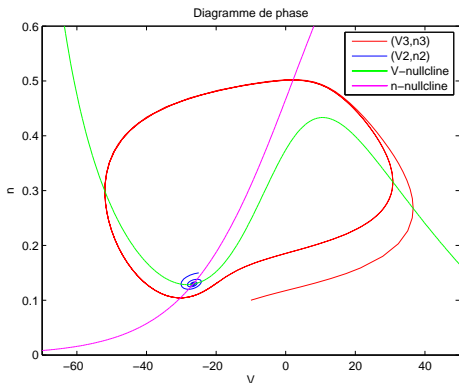


$I_{app} = 60 \text{ mA} : \text{stable}$



$I_{app} = 100 \text{ mA} : \text{Instable}$

Interprétations dans le plan de phase

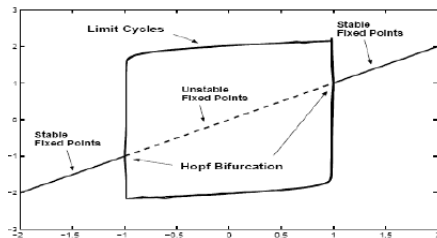


$I_{app} = 90 \text{ mA} : \text{Bistabilité}$

Théorie des bifurcations

Bifurcation de Hopf

- Stabilité du système dynamique dépendante de I_{app}
- Pour $I_{app} < 94$ et $I_{app} > 212$ point fixe **stable**
- Pour $I_{app} \in [94, 212]$ point fixe **instable**



Sommaire

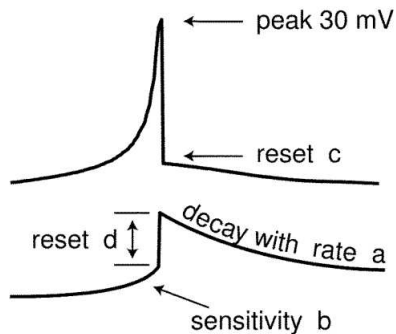
- 1 Introduction
- 2 Modèle de Hodgkin-Huxley
- 3 Réductions dimensionnelles de Hogkin-Huxley
- 4 Modèles intègre-et-tire**
 - Présentation du modèle IF
 - Introduction d'un nouveau type de seuil
- 5 Conclusion

Présentation du modèle IF

Formulation mathématique

Forme générale d'un modèle IF

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{v} = F(v) - w + I_{app} \\ \dot{w} = a(bv - w) \\ \text{si } v \geq v_{seuil} \\ \text{alors } v \leftarrow v_{reset} \\ \text{et } w \leftarrow w + d \end{array} \right.$$

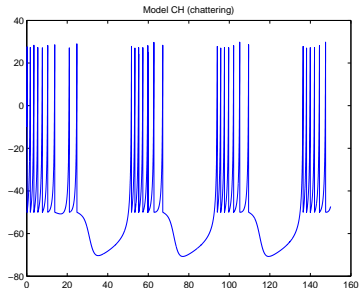
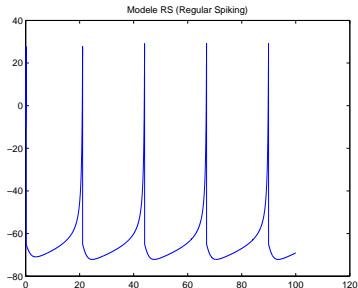


Présentation du modèle IF

Simulation du modèle IF d'Izhikevich

Modèle d'Izhikevich

$$F(v) = 0.04v^2 + 5v + 140, a = 0.02, b = 0.2, v_{seuil} = 30 \text{ mV}, I_{app} = 20$$

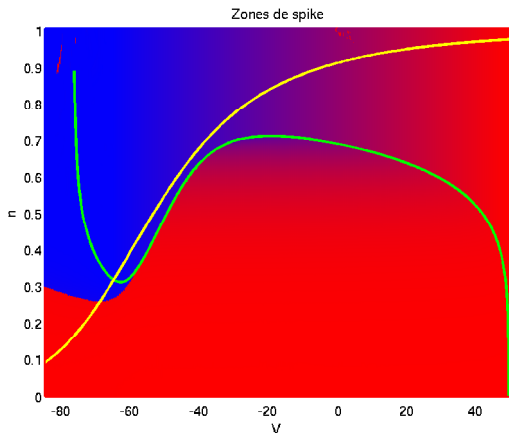


$$v_{reset} = -65 \text{ mV}, d = 8$$

$$v_{reset} = -55 \text{ mV}, d = 2$$

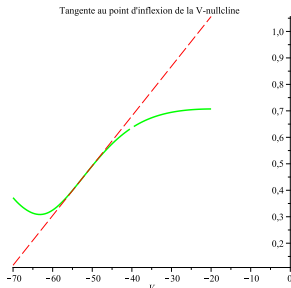
Introduction d'un nouveau type de seuil

Détermination d'une fonction seuil



Introduction d'un nouveau type de seuil

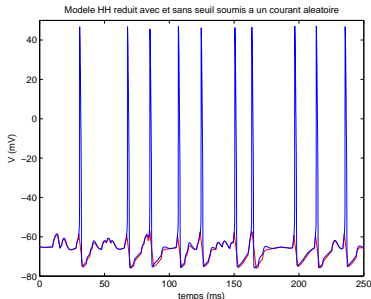
Détermination d'une fonction seuil



$$n = 0.0188V + 1.4322$$

Introduction d'un nouveau type de seuil

Simulation de HH réduit muni du seuil



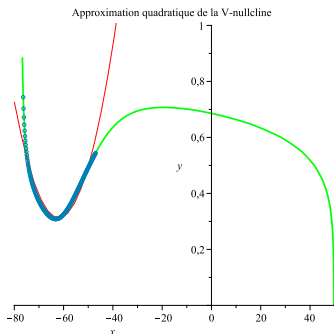
HH réduit avec seuil affine

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = f(V, n) + input(V, t) \\ \frac{dn}{dt} = g(V, n) \\ \text{si } n < 0.0188V + 1.4322 \\ \text{alors } v \leftarrow v_{reset} \\ \text{et } n \leftarrow n_{reset} \end{array} \right.$$

$$v_{reset} = -75 \text{ mV}, n_{reset} = 0.7$$

Extraction d'un modèle IF

Approximation des nullclines



Equations approchées

$$P(V) = 1,27 \cdot 10^{-3} V^2 + 0,16V + 5,21$$

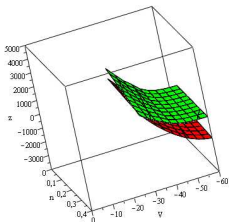
$$n = 0,0159V + 1,343$$

Problème : perte d'information !

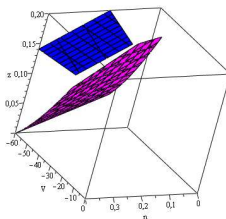
Extraction d'un modèle IF

Approximation des surfaces

Approximation de la V-surface verte



Approximation de la n-surface



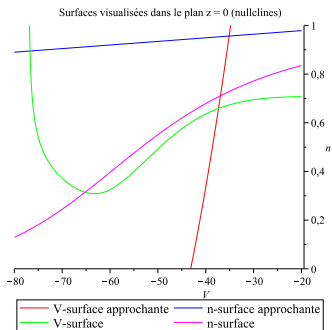
Equations des surfaces approchées

$$z = f(V, n) \simeq_{L^2} z = 3V^2 + 374V + 10552 - 1170n$$

$$z = g(V, n) \simeq_{L^2} z = 4.10^4 V + 0,27 - 0,27n$$

Extraction d'un modèle IF

Projection des surfaces sur $z = 0$

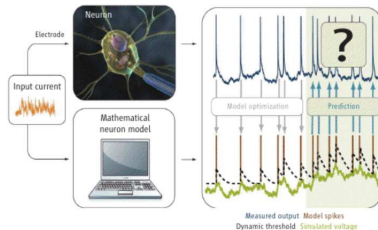
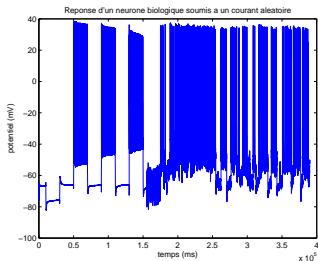


Visualisation dans le plan de phase

- **Problème** : courbes nullcline et point fixe incohérents
- **Solution** : minimisation sous contraintes des nullclines

Discussion : application à des données biologiques

Challenge de l'INCF



Sommaire

- 1 Introduction
- 2 Modèle de Hodgkin-Huxley
- 3 Réductions dimensionnelles de Hogkin-Huxley
- 4 Modèles intègre-et-tire
- 5 Conclusion
 - Bilan
 - Perspectives futures

Conclusion

Bilan

Récapitulation de la démarche

- Présentation du modèle complet de Hodgkin-Huxley
- Réduction du modèle à 2 variables
- Détermination d'un seuil naturel
- Introduction de ce seuil dans le modèle réduit

Intérêts du nouveau type seuil

- Biologiquement plus plausible
- Gain de temps en simulation
- Amélioration du pouvoir prédictif

Conclusion

Perspectives futures

Pistes à suivre

- ▶ Terminer l'extraction du modèle IF
- ▶ Soumettre ce modèle aux données biologiques du challenge et analyser statistiquement son pouvoir prédictif
- ▶ Appliquer ce nouveau type de seuil aux modèles déjà existants et l'étendre aux réseaux de neurones

Questions ?

