



Modélisation de l'impact de la géométrie sur la signalisation électrique et calcique dans les épines dendritiques avec la méthode des éléments finis

Mémoire

Frank Boahen

Maîtrise en Mathématiques
Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Frank Boahen, 2017

**Modélisation de l'impact de la géométrie sur la
signalisation électrique et calcique dans les épines
dendritiques avec la méthode des éléments finis**

Mémoire

Frank Boahen

Sous la direction de:

Nicolas Doyon, directeur de recherche
Javad Mashreghi, codirecteur de recherche

Résumé

La résolution des équations de Poisson-Nernst-Planck (PNP) dans les structures neurales gagne de la reconnaissance comme un outil important pour modéliser le champ électrique et l'évolution des concentrations ioniques dans les compartiments sous microscopiques. Cette approche a l'avantage de ne pas compter sur la simplification des hypothèses généralement faites dans le formalisme de la théorie du câble, comme la localisation du gradient électrique à la membrane ou l'homogénéité des concentrations ioniques dans les sous-domaines. Employant la méthode des éléments finis (FEM), nous appliquons les équations de PNP pour déchiffrer la relation, demeurée insaisissable jusqu'à maintenant, deinsaisissable entre la forme et la fonction des épines dendritiques. Nous montrons que la géométrie des épines (le volume de la tête des épines, la longueur et le rayon du cou des épines) est un déterminant important de la dynamique calcique dans l'épine dendritique, tout en ayant un impact limité sur le signal électrique.

Table des matières

Résumé	iii
Table des matières	iv
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Remerciements	viii
Introduction	1
1 Épines dendritiques	3
1.1 Neurones	3
1.2 Épines dendritiques	5
1.3 Signalisation calcique dans les épines dendritiques	11
1.4 Modèle à plusieurs compartiments	14
2 Solutions numériques des équations aux dérivées partielles.	15
2.1 Formulation faible	15
2.2 Existence et unicité de la solution	19
2.3 Méthode de Galerkin	21
2.4 Choix de l'espace d'Ansatz	24
2.5 Espaces d'éléments finis	25
3 Modélisation mathématique de l'épine dendritique	29
3.1 Équations d'électro-diffusion	29
3.2 Liaisons calciques	30
3.3 Conditions limites	31
3.4 Géométrie	34
3.5 Implémentation de la méthode des éléments finis et méthodes numériques	36
4 Résultats et discussion	42
4.1 L'impact de la géométrie sur la signalisation calcique	42
4.2 L'impact de la géométrie sur la signalisation électrique	49
Conclusion	58
A Chapitre 3 Supplément	60

A.1	Méthodes de formule de différence en arrière, BFD2	60
A.2	Le modèle à plusieurs compartiments.	61
	Bibliographie	62

Liste des tableaux

3.1	Concentrations ioniques et paramètres	30
3.2	Paramètres de liaison calcique	31
3.3	Concentrations initiales d'ions	33
A.1	Tableau des différences divisées	60

Liste des figures

1.1	Potentiel d'action	4
1.2	Structure d'un neurone	5
1.3	Les formes géométriques des épines dendritiques.	6
1.4	Un schéma pour le modèle de Hodgkin-Huxley.	10
1.5	Représentation schématique de la zone de densité postsynaptique et présentation d'un récepteur NMDA d'une synapse excitatrice.	12
1.6	Représentation schématique de la transmission synaptique.	13
1.7	Modèle neuronal à plusieurs compartiments	14
2.1	Éléments linéaires en dimensions deux et trois.	26
2.2	Éléments quadratiques en dimensions deux et trois.	26
3.1	Modèle à plusieurs compartiments pour estimer les conditions limites à la zone verte du modèle d'éléments finis décrit dans la Figure 3.2 (le schémas n'est pas à l'échelle).	34
3.2	Géométrie d'une seule épine dendritique.	35
3.3	Géométrie maillée à l'aide du logiciel COMSOL	36
4.1	Point de collecte des données	43
4.2	Rayon du cou de l'épine vs concentration calcique à la tête de l'épine	44
4.3	Rayon du cou de l'épine vs calcium dans la dendrite	45
4.4	Longueur de cou de l'épine vs concentration calcique dans la tête dans l'épine	47
4.5	Longueur du cou de l'épine vs concentration calcique dans la dendrite	48
4.6	Rayon de la tête de l'épine vs calcium à la tête de l'épine	49
4.7	Rayon de la tête de l'épine vs calcium dans la dendrite	50
4.8	Rayon de la tête de l'épine vs potentiel électrique dans la tête de l'épine	52
4.9	Rayon de tête de l'épine vs potentiel électrique dans la dendrite	53
4.10	Longueur du cou de l'épine vs potentiel électrique dans la tête de l'épine	54
4.11	Longueur du cou de l'épine vs potentiel électrique dans la dendrite	55
4.12	Rayon du cou de l'épine vs potentiel électrique dans la tête de l'épine	56
4.13	Rayon du cou de l'épine vs potentiel électrique dans la dendrite	57

Remerciements

Un grand merci à Nicolas Doyon et à Javad Mashreghi pour leur diligence, leurs efforts inestimables et leur supervision. Merci à Ibrahima Dione pour son aide au logiciel MEF++. Merci à ma famille et mes amis pour leur motivation et leur soutien.

Introduction

Introduction

L'application des méthodes de calcul en biologie a gagné beaucoup de popularité dans les sciences biologiques [1]. Ce domaine d'étude implique le développement et l'application de méthodes de calcul telles que les modèles mathématiques et des algorithmes pour analyser les données biologiques. Un domaine établi de la biologie computationnelle est la neuroscience computationnelle qui étudie la fonction du cerveau et le système nerveux en utilisant les sciences informatiques. Le cerveau humain est un système complexe, ce qui rend extrêmement difficile son étude expérimentale et théorique. Cela rend les neurosciences computationnelles de plus en plus populaires. Récemment, des projets comme la Recherche Cérébrale par l'Avancement des Neurotechnologies Innovantes (BRAIN) et le Projet de Cerveau Humain Européen ont été lancés pour étudier la structure et la fonction du cerveau humain [2, 3].

Les épines dendritiques ont été découvertes en 1888 par Ramón y Cajal. On croit qu'elles jouent un rôle important dans l'intégration des signaux [4]. La relation entre la forme et la fonction de l'épine dendritique n'est pas encore complètement comprise [4]. Les modèles mathématiques et les simulations informatiques ont été dominantes dans la compréhension de la fonction des épines dendritiques jusqu'au développement récent de la technologie d'imagerie optique qui a permis d'étudier les épines expérimentalement [5].

Les progrès réalisés dans la neuroscience computationnelle ont commencé avec la théorie traditionnelle du câble développée par Lord Kelvin qui a ensuite été améliorée par Goldman, Hodgkin et Katz [6, 7]. Cette théorie décrit les mouvements d'ions et la propagation de potentiels électriques dans un neurone. Cependant, ce modèle fait face à certains défis lorsqu'il est appliqué à des microstructures comme les épines dendritiques en raison de son hypothèse d'homogénéité spatiale et ionique [8]. Une discussion détaillée des approches qui permettront de surmonter les difficultés liées à la modélisation des nanostructures est faite par Holcman et Yuste qui suggèrent l'utilisation des équations de poisson-Nernst-Planck (PNP) [8].

Travaux antérieurs/travaux connexes

Le travail de Hodgkin et Huxley est à la base d'un grand nombre de modèles dans la neuroscience computationnelle utilisés aujourd'hui. Même si le modèle de Hodgkin-Huxley qui est un développement de l'équation de câble repose sur plusieurs hypothèses [9], il est souvent utilisé pour étudier le comportement électrique des épines dendritiques. On croit que la géométrie de l'épine est critique dans l'intégration des signaux [10]. On montre que les épines dendritiques sont le site de la plupart des transmissions synaptiques excitatrices dans les neurones [11]. M. Popovic et al. (2012) ont démontré que le potentiel membranaire n'est pas filtré par le cou de l'épine lorsqu'ils se déplacent de la dendrite vers la tête de l'épine [12]. Holcman et Yuste (2015) ont également suggéré que la géométrie de l'épine régule la plasticité synaptique du neurone [8]. Ils modélisaient l'épine en utilisant les équations PNP pour décrire l'électrodiffusion.

Objectifs du projet

L'objet de ce mémoire repose sur l'étude des épines dendritiques qui sont importantes pour l'activité synaptique. Un premier objectif est de développer un modèle d'éléments finis pour résoudre l'équation PNP dans les épines dendritiques. Nous mettons en œuvre le modèle développé sur une géométrie réaliste et complexe pour laquelle la précision d'un modèle basé sur la théorie du câble serait limitée en raison de son incapacité à décrire la distribution à l'échelle finie du potentiel électrique et de la concentration ionique.

En essayant différentes géométries, nous étudions la relation entre le rayon du cou de l'épines, la longueur du cou de l'épine, le volume de la tête de l'épine et la transmission électrique ainsi que la signalisation calcique dans les épines dendritiques lorsqu'un courant électrique est injecté à une synapse dans la tête de l'épine.

Plan de mémoire

La structure de ce mémoire est la suivante. Une brève description d'un neurone et de l'épine dendritique est effectuée dans le chapitre 2. Les équations PNP sont également introduites dans ce chapitre. Une discussion de la méthode des éléments finis est effectuée dans le chapitre 3. Le chapitre 4 est consacré à la résolution des équations PNP. La formulation faible et la formulation linéaire de l'équation PNP sont expliquées dans ce chapitre. Les résultats numériques et les discussions seront donnés au chapitre 5. Enfin, la thèse se termine par une conclusion dans le chapitre 6.

Chapitre 1

Épines dendritiques

Définition 1.0.1 (Dépolarisation). *Cela se produit lorsque la distribution des charges électriques dans une cellule devient moins négative et/ou que la charge électrique à l'extérieur de la cellule devient moins positive.*

Définition 1.0.2 (Synapse excitatrice). *Une synapse qui augmente la probabilité qu'un potentiel d'action se produise dans la cellule post-synaptique à la suite d'un potentiel d'action pré-synaptique.*

Définition 1.0.3 (Hétérotétramère). *Une protéine formée de quatre sous-unités complexes avec une ou plusieurs des sous-unités étant différentes.*

Définition 1.0.4 (Synapse). *Une petite fente entre deux neurones qui permet le passage des neurotransmetteurs qui à leur tour provoquent un signal électrique dans le neurone postsynaptique.*

Définition 1.0.5 (Potentialisation à long terme). *Un renforcement durable d'une connexion synaptique en raison d'une stimulation prolongée à haute fréquence.*

1.1 Neurones

Les neurones sont des cellules électriquement excitables spécialisées dans la réception, le traitement et la transmission de signaux électriques entre le cerveau et d'autres parties du corps ou entre deux régions du cerveau. Les neurones communiquent entre eux par le biais de potentiels d'action. Le potentiel d'action est la dépolarisation transitoire électrique de la membrane d'un neurone (voir Figure 1.1).

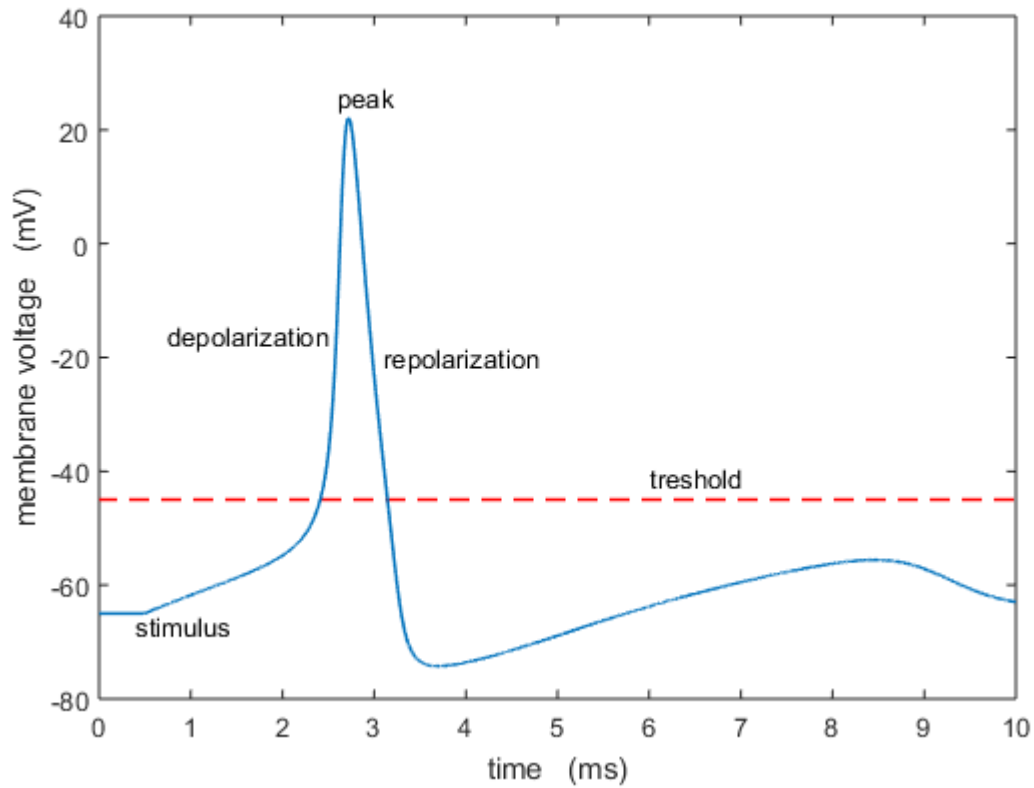


FIGURE 1.1 – Représentation schématique d'un potentiel d'action.

Ceci produit une impulsion qui se propage du soma aux boutons d'axonaux où il déclenche la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Les neurones sont connectés par l'intermédiaire de synapses où les neurotransmetteurs se lient avec des récepteurs d'un autre neurone dans la zone post-synaptique. La Figure 1.2 montre une représentation schématique d'un neurone.

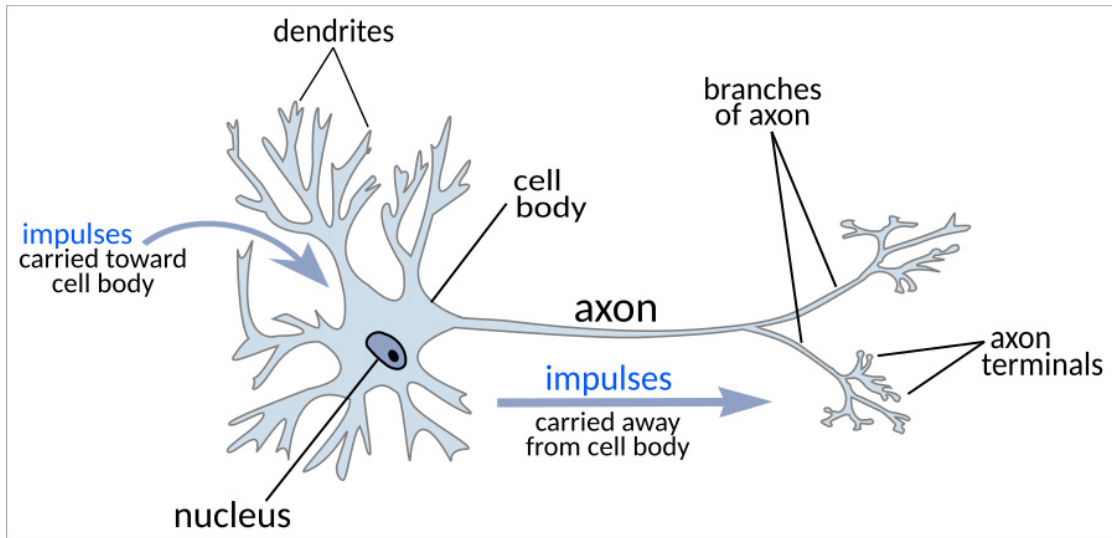


FIGURE 1.2 – Représentation schématique d'un neurone [13]

Un neurone typique a les parties suivantes :

- Le *soma* est le corps cellulaire du neurone. Le soma contient également le noyau qui joue un rôle dans les processus de signalisation.
- Les *dendrites* sont des extensions du soma formant des branches. Les dendrites reçoivent la plupart des signaux électriques des autres neurones et les transmettent au soma.
- L'*axone* est aussi une extension du corps cellulaire. Il transmet les signaux nerveux du soma aux terminaux pré-synaptique (terminaux axonaux) où ils se propagent vers d'autres neurones. Un neurone a un axone par rapport à de nombreux dendrites.

1.2 Épines dendritiques

Les épines dendritiques sont de petites protubérances couvrant les dendrites de la plupart des neurones. Leur forme présente une grande variabilité allant du filopode au stubby en passant par la forme de champignon et ils peuvent apparaître et disparaître au fil du temps [14]. Ces formes évoluent dynamiquement par exemple pendant la potentialisation à long terme induite (LTP) [15] qui forme la base biologique de la mémoire. Une morphologie typique d'une épine dendritique se compose d'une petite tête (environ $1\mu\text{m}$ de diamètre), connectée au dendrite par un cou mince (environ $0,2\mu\text{m}$ de diamètre, et de $0,5\mu\text{m}$ jusqu'à plusieurs micromètres de longueur). La fonction spécifique des épines est toujours étudiée, on suggère qu'elles augmentent la surface de la membrane dendritiques pour favoriser le contact synaptique [16], [15], ou qu'elles jouent un rôle dans la formation de compartiments chimiques (calcium) ou de compartiments électriques grâce à leur géométrie particulière [15].

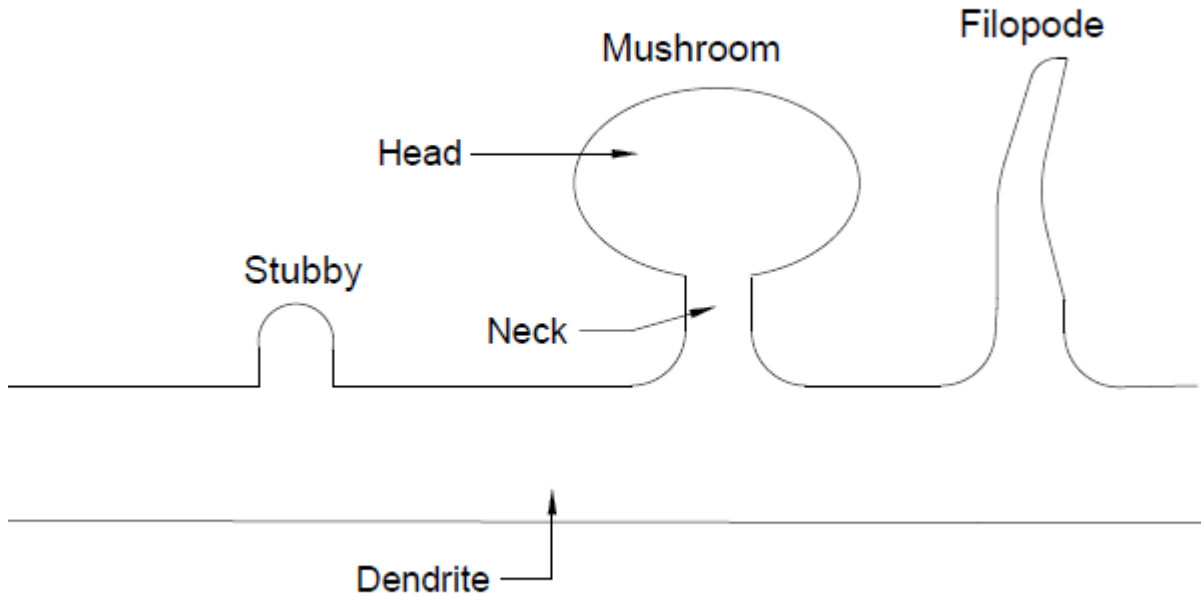


FIGURE 1.3 – Représentation schématique des différentes formes d'épines dendritiques.

1.2.1 Équation du câble

L'application de la théorie du câble à la modélisation de dendrites a été effectuée par W. Rall en 1959 quand il a analysé l'effet des ramifications des dendrites [17]. La théorie des câbles a joué un rôle majeur dans la modélisation et l'estimation des paramètres dendritiques. Les dendrites sont très minces ($0,5\mu m - 3\mu m$ de diamètre) et sont recouvertes d'une membrane qui sert d'isolant électrique. En raison de cette isolation électrique, le courant électrique s'écoule longitudinalement. Par conséquent, la théorie du câble a une dimension spatiale le long du câble. Le courant électrique s'écoule soit longitudinalement soit à travers la membrane. Le courant longitudinal I_i répond à la résistance du cytoplasme résultant en la dépolarisation de la membrane. Considérons que ce soit positif, en se déplaçant dans le sens de l'augmentation des valeurs de x (qui est le long de sa longueur). Nous définissons la résistivité du cytoplasme comme la résistance par unité de longueur le long de l'axe des x notée par R_i . Par la Loi d'Ohm, nous avons

$$\frac{1}{R_i} \frac{\partial V}{\partial x} = -I_i. \quad (1.1)$$

Nous dénotons le courant à travers la membrane par I_m . La membrane oppose une résistance électrique à ce courant que nous dénoterons R_m . Le potentiel électrique de la membrane va changer comme si la membrane était un condensateur électrique avec capacité par unité de longueur C_m . Nous obtenons ainsi

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} = -I_m = -\left(\frac{V}{R_m} + C_m \frac{\partial V}{\partial t}\right). \quad (1.2)$$

En additionnant (1.1) et (1.2), nous obtenons l'équation du câble. Il s'agit d'une équation différentielle partielle du deuxième ordre

$$\frac{1}{R_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{R_m}. \quad (1.3)$$

La théorie du câble repose sur plusieurs hypothèses dont certaines sont énumérées ci-dessous [9] :

- La capacité membranaire est homogène et indépendante de la tension électrique.
- Le conducteur principal a une section transversale constante et le fluide intracellulaire peut être représenté comme une résistance ohmique.
- La résistivité extra-cellulaire est négligeable.
- Aucun autre neurone n'injecte de courant dans l'espace extra-cellulaire.

1.2.2 Modèle de Hodgkin et Huxley

Le travail d'Alan Hodgkin et Andrew Huxley est à la base de la modélisation neuronale. Hodgkin et Huxley ont quantifié les changements macroscopiques des conductances de Na^+ et de K^+ dans la membrane de l'axone au cours d'un potentiel d'action en utilisant l'axone géant du calmar. L'axone géant du calmar est une fibre d'environ 0.5 mm de diamètre, ce qui facilite sa manipulation comparativement à un axone de plus petite taille. Leur remarquable travail a conduit au développement du modèle de Hodgkin-Huxley qui se compose d'un ensemble d'équations différentielles qui décrivent la conduction ionique au cours d'un potentiel d'action [7]. Le travail de Hodgkin et Huxley leur a valu un prix Nobel partagé en physiologie et médecine qu'ils ont reçu en 1963 conjointement avec John Eccles pour son travail sur le potentiel électrique et la conductance dans les synapses de motoneurones.

Le principe de modélisation selon lequel les propriétés électriques d'un neurone peuvent être représentées par un circuit électrique équivalent constitue la base du modèle de Hodgkin-Huxley. Les différents canaux ioniques de la membrane sont représentés par des résistances, la capacité de stockage de charge de la membrane cellulaire est représentée par des condensateurs et le potentiel électrochimique de la différence dans la concentration ionique intra et extra-cellulaire est représenté par des batteries. Dans le modèle de Hodgkin-Huxley, le courant à travers la membrane a deux composants principaux, un composant représentant la capacité de la membrane et un autre composant associé au flux des ions par des canaux membranaires

résistifs. Comme on le voit dans la Figure 1.2.2, le modèle divise le courant ionique en trois catégories différentes :

- courant de potassium I_K ,
- courant de sodium I_{Na}
- et un petit courant de fuite I_L .

Le courant capacitif qui est le taux de changement de charge Q à la surface de la membrane est donné par l'équation

$$I_C = \frac{dQ}{dt}. \quad (1.4)$$

La charge intracellulaire est donnée par

$$Q = C_m V_m, \quad (1.5)$$

où C_m est la capacité membranaire et V_m est le potentiel de membrane instantané qui dépend du temps. Par conséquent, nous avons que

$$I_C = C_m \frac{dV_m}{dt}. \quad (1.6)$$

Le circuit électrique illustré à la Figure 1.2.2 peut être décrit par l'équation différentielle suivante :

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = I_{ext}, \quad (1.7)$$

où I_{ext} est le courant externe appliqué et I_{ion} est la somme des trois composants des courants ioniques. Chacun des courants ioniques I_{Na} , I_K et I_L est supposé être lié au potentiel membranaire par le biais de la relation d'Ohm $I = GV$, où $G = \frac{1}{R}$ est la conductance et R est la résistance. Le courant ionique total est la somme algébrique de chaque courant ionique I_i (où i est l'ion) :

$$\begin{aligned} I_{ion} &= \sum_i I_i \\ &= \sum_i G_i (V_m - E_i), \end{aligned} \quad (1.8)$$

où E_i est le potentiel d'inversion de Nernst de l'espèce ionique i . C'est la valeur du potentiel de membrane pour lequel le courant ionique net à travers la membrane est nul. Par conséquent, le courant ionique total est donné par

$$I_{ion} = G_{Na}(V_m - E_{Na}) + G_K(V_m - E_K) + G_L(V_m - E_L), \quad (1.9)$$

où E_L est le potentiel d'inversion des canaux de fuite, E_K est le potentiel d'inversion des canaux de potassium et E_{Na} est le potentiel d'inversion des canaux sodiques. Aussi G_{Na} est la conductance liée au courant sodique, G_K est la conductance liée au courant potassique et G_L est la conductance liée au courant de fuite. Hodgkin et Huxley ont émis un postulat selon lequel les conductances G_{Na} et G_K sont des fonctions qui dépendent de la tension membranaire et le courant de fuite G_L est une constante. Ils ont également démontré que

la tension-dépendance de G_{Na} et G_K sont associés aux propriétés biophysiques des canaux ioniques. Les conductances tension-dépendantes G_{Na} et G_K sont définies par les équations suivantes

$$\begin{aligned} G_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h, \\ G_K &= \bar{g}_K n^4, \end{aligned}$$

où m, h et n sont des variables déclenchement qui dépendent du temps et de la tension membranaire. Les conductances maximales des canaux ioniques de sodium et de potassium sont données par \bar{g}_{Na} et \bar{g}_K respectivement. Ces variables de déclenchement sont entre 0 et 1. Les cinétiques de déclenchement sont données par les équations différentielles ordinaires suivantes

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h, \end{aligned}$$

où les fonctions taux sont données par

$$\begin{aligned} \alpha_m(V) &= \frac{0.1(V+25)}{\exp\left(\frac{25-V}{10}\right) - 1}, \\ \beta_m(V) &= 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right), \\ \alpha_n(V) &= \frac{0.001(10-V)}{\exp\left(\frac{10-V}{10}\right) - 1}, \\ \beta_n(V) &= 0.125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right), \\ \alpha_h(V) &= 0.07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right), \\ \beta_h(V) &= \frac{1}{\exp\left(\frac{30-V}{10}\right) + 1}. \end{aligned}$$

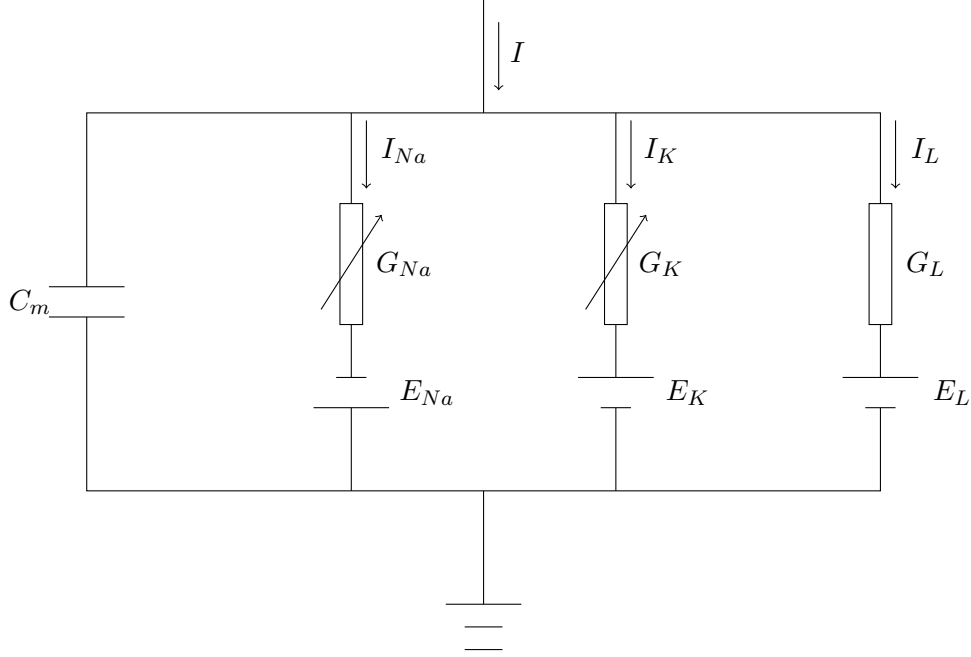


FIGURE 1.4 – Un schéma pour le modèle de Hodgkin-Huxley.

1.2.3 Équation de Poisson-Nernst-Planck

Une approche prometteuse pour surmonter les défis rencontrés par la théorie du câble est de résoudre l'équation de Poisson-Nernst-Planck (PNP). L'équation PNP modélise la densité de charge pour tout ion à l'intérieur d'un micro domaine et le potentiel électrique généré par la distribution des charges. Le système PNP d'équations différentielles partielles est caractérisé par l'équation de Poisson décrivant le potentiel électrique V en fonction de la charge électrique Q

$$\nabla(\epsilon \nabla V) = -Q, \quad (1.10)$$

où ϵ est la permittivité diélectrique du médium. La charge électrique Q dans ce contexte est une fonction des concentrations ioniques et est donnée par

$$Q = F \sum_{k=1}^{n^*} z_k C_k \quad \text{dans } \Omega, \quad k = 1, \dots, n^*, \quad (1.11)$$

où n^* est le nombre d'espèces ioniques, z_k et C_k sont la valence et les concentrations de l'espèce ionique k respectivement. La dynamique des concentrations ioniques est à son tour décrite par l'équation de Nernst-Planck

$$\frac{\partial C_k}{\partial t} = D_k \nabla \left(\nabla C_k + \frac{C_k}{\alpha_k} \nabla V \right) \quad \text{dans } \Omega, \quad k = 1, \dots, n^*, \quad (1.12)$$

où D_k est le coefficient de diffusion de l'espèce ionique k et $\alpha_k = \frac{Rt}{z_k F}$ où R est la constante des gaz parfaits, T est la température absolue et F est la constante de Faraday.

L'équation elliptique (1.10) donne le potentiel électrique à n'importe quel point dans l'espace tandis que l'équation (1.12) est une équation de type convection-diffusion et décrit l'évolution des concentrations due à la diffusion et à la dérive à travers un champ électrique.

1.3 Signalisation calcique dans les épines dendritiques

Les épines dendritiques sont les principales destinataires du courant synaptique excitateur dans la plupart des neurones et elles jouent également un rôle majeur dans la mémoire, l'apprentissage et la cognition [18]. En plus de jouer un rôle dans la signalisation électrique, les épines dendritiques sont le lieu d'une forte augmentation de la concentration de calcium à la suite de l'activité synaptique. L'excitation du signal biochimique et de l'accumulation de calcium dans les épines a été étudiée au cours de la dernière décennie.

1.3.1 Influx calcique dans les épines

L'afflux de calcium dans la tête de l'épine se produit lorsque les récepteurs de glutamate NMDA et AMPA de la densité post-synaptique (PSD) sont activés (voir la Figure 1.5). Le calcium entre également dans la tête des épines par le biais de récepteurs de glutamate de type (AMPA) et de canaux Ca^{2+} tensio-dépendants. Les réservoirs de calcium (mitochondries et réticulum endoplasmique) dans l'épine libèrent également le calcium.

Le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est un heterotetramère composé de sous-unités GluN1 et de deux sous-unités GluN2 accessoires [19]. Il est situé dans la zone de densité post synaptique de l'épine. Le glutamate NMDA a un pourcentage élevé de perméabilité à l'ion calcique par rapport aux autres récepteurs du glutamate avec environ 15 pourcent de l'afflux à travers les récepteurs NMDA véhiculés par l'afflux calcique [20]. La régulation de la conductance de ces récepteurs par le potentiel membranaire se produit par un blocage causé par des ions de magnésium. Une dépolarisation postsynaptique du potentiel membranaire est nécessaire pour éliminer ce blocage [21].

Le récepteur de α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionate (AMPA) est un heterotetramère composé des sous-unités GluR1, GluR2, GluR3 et GluR4 [18]. Les récepteurs AMPA sont principalement imperméables aux ions calciques en raison des sous-unités GluR2 qui le composent [22]. Une dépolarisation membranaire est également fournie par les récepteurs AMPA éliminant ainsi le blocage des ions de magnésium des récepteurs NMDA et aussi l'activation des canaux de calcium à tensio-dépendants [23].

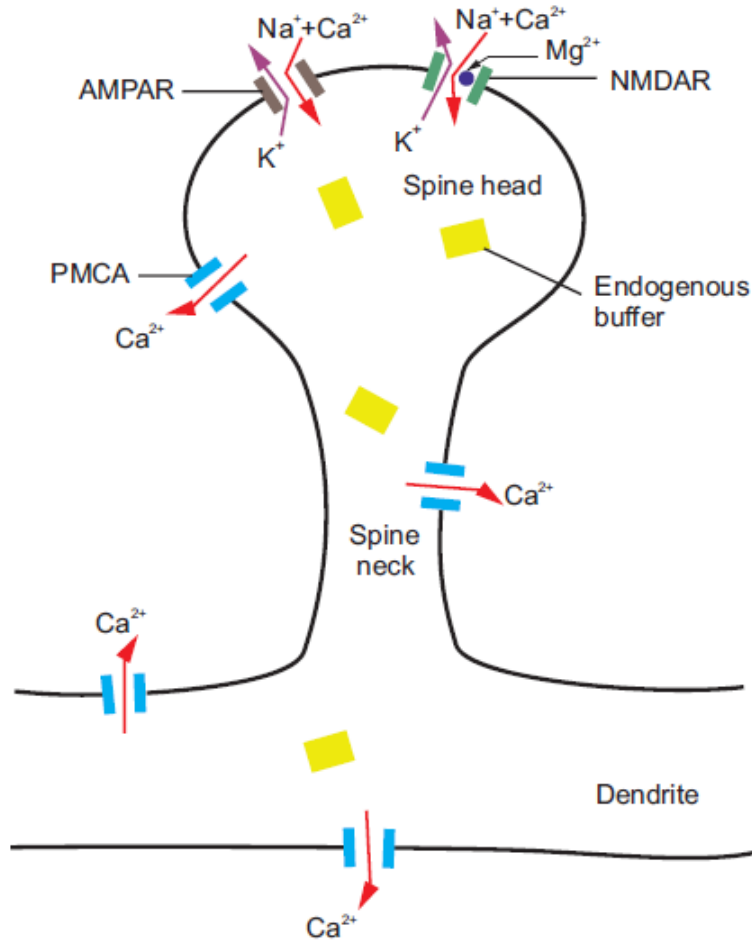


FIGURE 1.5 – Représentation schématique de la zone de densité postsynaptique et présentation d'un récepteur NMDA d'une synapse excitatrice.

1.3.2 Synapses

Le transfert d'information entre les neurones est causé par le mouvement des protéines appelées neurotransmetteurs à travers un petit espace appelé la synapse entre la bouton présynaptique et le neurone post-synaptique. Cela rend les synapses très importantes dans toutes les opérations du système nerveux. Aux synapses, le neurotransmetteur libéré par les boutons présynaptiques se lie aux récepteurs postsynaptiques, ce qui les amène à s'ouvrir ce qui permet aux ions d'entrer dans la tête de l'épine dendritique (voir Figure 1.6). Le courant synaptique excitateur est dû principalement à deux types de récepteurs, les récepteurs AMPA et NMDA.

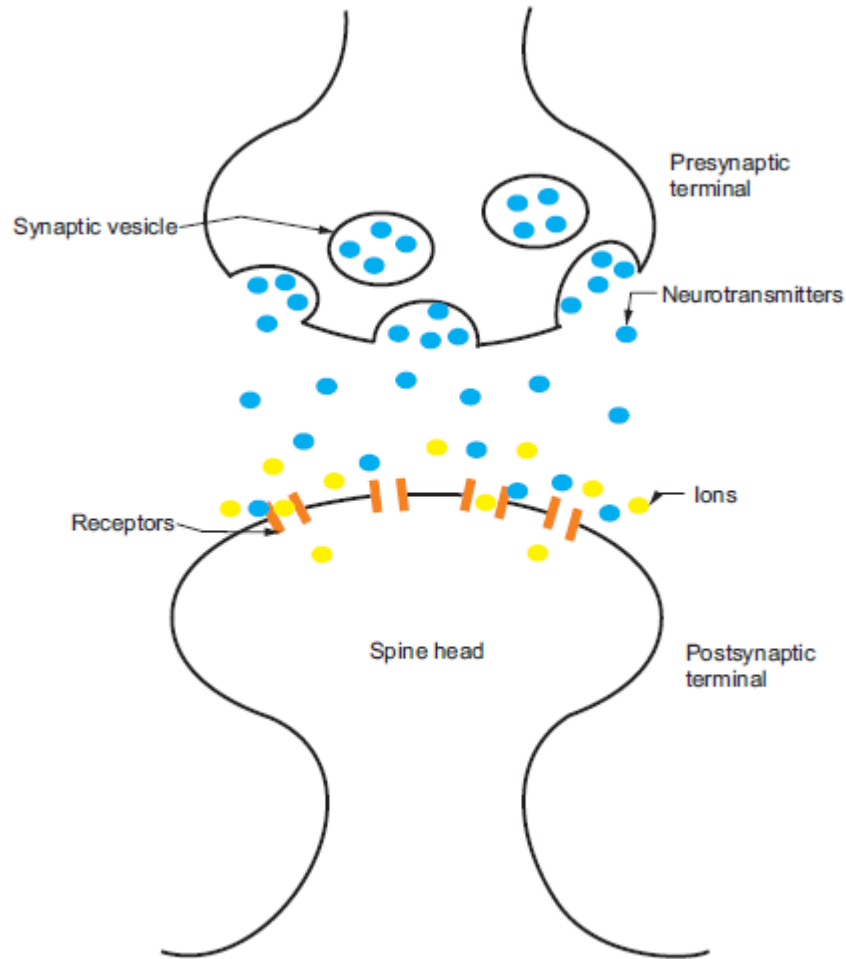


FIGURE 1.6 – Représentation schématique de la transmission synaptique.

Le courant à travers le récepteur AMPA quand il est ouvert dépend du potentiel membranaire. Ce courant I_{syn} peut être modélisé comme la différence entre le potentiel d'inversion E_{syn} et le potentiel membranaire V multiplié par la conductance dépendant du temps g_{syn} ,

$$I_{syn} = g_{syn}(t) (V(t) - E_{syn}). \quad (1.13)$$

Pour une synapse excitatrice, E_{syn} a une valeur approximativement égale à zéro.

Le courant au travers les récepteurs NMDA dépend également d'une conductance qui dépend de la tension postsynaptique. Cette dépendance à la tension postsynaptique est due au blocage du canal récepteur NMDA par un ion magnésium chargé positivement. Ce blocage par l'ion magnésium est supprimé si la cellule est dépolarisée. La proportion de canaux $s(V)$ qui ne

sont pas bloqués par l'ion magnésium est modélisée par l'équation

$$s(V) = \frac{1}{1 + \frac{1}{b} [M_g^{2+}]_0 \exp^{-aV}}, \quad (1.14)$$

où $a = 0,062 \text{ mV}^{-1}$, et $b = 3,57 \text{ mM}$. La concentration de magnésium extra-cellulaire $[M_g^{2+}]_0$ est approximativement prise comme 1 mM . Par conséquent, le courant à travers le canal du récepteur NMDA est modélisé comme

$$I_{NMDA} = g_{NMDA}(t) s(V) [V(t) - E_{NMDA}]. \quad (1.15)$$

1.4 Modèle à plusieurs compartiments

Les géométries des arbres dendritiques sont compliquées. Une façon très utile de décrire de telles géométries est d'utiliser un modèle à plusieurs compartiments pour discrétiser la géométrie. Cela implique de diviser l'arbre dendritiques en petits compartiments qui sont également liés ensemble comme on le voit dans la Figure 1.7. Chaque compartiment est décrit par un cylindre pour la section dendritique et une sphère pour le soma et la tête de l'épines. Le potentiel membranaire est supposé être uniforme dans un compartiment alors que le potentiel membranaire peut différer d'un compartiment à l'autre. Un compartiment est caractérisé par sa capacité électrique et sa conductance longitudinale. Les compartiments adjacents sont reliés par la résistance longitudinale déterminée par leurs propriétés géométriques.

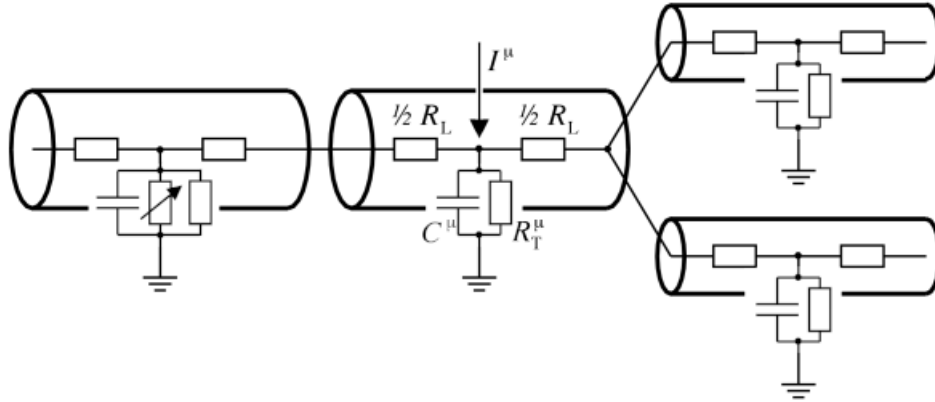


FIGURE 1.7 – Un modèle à plusieurs compartiments d'un dendrite avec capacité membranaire C^μ , résistance transversale R_T^μ , une entrée externe I^μ et une résistance longitudinale R_L au compartiment μ . De W. Gerstner et Paninski [24].

Chapitre 2

Solutions numériques des équations aux dérivées partielles.

De nombreux problèmes rencontrés dans l'industrie sont décrits au moyen d'équations aux dérivées partielles (EDPs). Souvent, trouver une solution exacte aux EDPs est impossible. Le but de la méthode des éléments finis est donc de trouver une solution approximative aux EDPs. Pour procéder dans cette direction, le domaine du problème est divisé en un nombre fini de sous-domaines simples (discrétisation). Nous cherchons ensuite à trouver une solution sous forme de fonctions simples définies sur chaque sous-domaine (élément).

2.1 Formulation faible

Nous faisons les définitions importantes suivantes.

Définition 2.1.1. *Un produit scalaire (u, v) est muni d'une norme définie comme :*

$$\|u\| = \sqrt{(u, u)} \quad (2.1)$$

qui vérifie les conditions suivantes

1. $\|u\| > 0$, pour $u \neq 0$ et $\|u\| = 0$ pour $u = 0$
2. $\|u + v\| \leq \|u\| + \|v\|$, et
3. $\|\alpha u\| = |\alpha| \|u\|$, pour tous $\alpha \in \mathbb{R}$.

Définition 2.1.2 (Espace de Banach). *C'est un espace vectoriel V qui est complet par rapport à sa norme associée. C'est-à-dire que chaque suite de Cauchy converge vers un élément de V .*

Définition 2.1.3 (Espace de Hilbert). *C'est un espace de Banach V qui est équipé d'un produit scalaire et une norme induite*

$$\|u\| = \sqrt{(u, u)}. \quad (2.2)$$

Définition 2.1.4 (Espace L^2). C'est un espace de Hilbert V avec des éléments à carré-intégrables. C'est-à-dire que $u \in L^2(\Omega) \Rightarrow \int_{\Omega} |u(x)|^2 dx$ existe avec son produit scalaire défini comme

$$(u, v) = \int_{\Omega} \overline{u(x)} v(x) dx,$$

et sa norme induite donnée comme

$$\|u\|_2 = \sqrt{(u, u)} = \left(\int_{\Omega} |u(x)|^2 dx \right)^{\frac{1}{2}}.$$

Définition 2.1.5. L'espace $H^1(\Omega)$ est défini comme

$$H^1(\Omega) = \left\{ u \in L^2(\Omega) \mid \frac{\partial u}{\partial x_i} \in L^2(\Omega), 1 \leq i \leq 3 \right\},$$

avec son produit scalaire (u, v) défini par

$$(u, v)_{1, \Omega} = \int_{\Omega} \left(uv + \sum_{i=1}^3 \frac{\partial u}{\partial x_i} \frac{\partial v}{\partial x_i} \right) dw,$$

et sa norme induite donnée comme

$$\|u\|_{1, \Omega} = \left((u, u)_{1, \Omega} \right)^{\frac{1}{2}} = \left(\int_{\Omega} \left(u^2 + \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\partial u}{\partial x_i} \right)^2 \right) dw \right)^{\frac{1}{2}}.$$

Définition 2.1.6. La restriction à la frontière Γ d'une fonction $g \in H^1(\Omega)$ est appelé la trace à la frontière de g qui est notée par $g|_{\Gamma}$ ou $\gamma_0(g)$.

Théorème 2.1.1 (Trace). L'ensemble des traces à la frontière des fonctions de $H^1(\Omega)$ forme un sous-espace de $L^2(\Omega)$ dénoté $H^{\frac{1}{2}}(\Gamma)$.

Par conséquent, si $h \in H^{\frac{1}{2}}(\Gamma)$, il existe alors au moins une fonction $g_h \in H^1(\Omega)$ dont h est la trace à la frontière. C'est $g_h|_{\Gamma} = h$.

Définition 2.1.7. Nous définissons l'espace $H_0^1(\Omega)$ comme

$$H_0^1(\Omega) = \left\{ g \in H^1(\Omega) \mid g = 0 \text{ sur } \Gamma \right\}.$$

Nous considérons ici une équation elliptique de deuxième ordre pour illustrer la formulation faible des équations aux dérivées partielles. Nous cherchons une solution approximative u qui est au moins deux fois continuellement dérivable dans le domaine Ω au problème

$$\begin{aligned} -\Delta u &= f && \text{dans } \Omega, \\ u &= 0 && \text{sur } \partial\Omega. \end{aligned} \tag{2.3}$$

En supposant qu'il existe une solution suffisamment régulière u , nous choisissons une fonction test ou une fonction poids v qui s'annule à la frontière (qui est $v \in H_0^1(\Omega)$). La fonction test v est ensuite multipliée par l'Équation (2.3) et ensuite intégrée sur le domaine pour obtenir

$$-\int_{\Omega} \Delta u v dx = \int_{\Omega} f v dx. \tag{2.4}$$

en utilisant l'intégration par parties, nous obtenons

$$-\int_{\Omega} \Delta u v dx = \int_{\Omega} \nabla u \nabla v dx - \int_{\partial\Omega} \partial_n u v dx = \int_{\Omega} \nabla u \nabla v dx,$$

où n est la normale extérieure unité sur la frontière $\partial\Omega$. La forme faible de (2.3) est ainsi donnée comme

$$\int_{\Omega} \nabla u \nabla v dx = \int_{\Omega} f v dx \quad \forall v \in H_0^1(\Omega), \quad (2.5)$$

avec $u \in H_0^1(\Omega)$. Nous avons posé $V = H_0^1(\Omega)$ et défini la forme bilinéaire $a(\cdot, \cdot) : V \times V \rightarrow \mathfrak{R}$ telle que

$$a(u, v) = \int_{\Omega} \nabla u \nabla v dx \quad \forall u, v \in V$$

et une forme linéaire $l(\cdot) : V \rightarrow \mathfrak{R}$ telle que

$$l(v) = \int_{\Omega} f v dx \quad \forall v \in V.$$

Ensuite, nous avons que la formulation faible de l'Équation (2.3) est de trouver $u \in V$ de telle sorte que

$$a(u, v) = l(v) \quad \forall v \in V. \quad (2.6)$$

La solution à (2.6) est appelée une solution faible. Si la solution faible est deux fois continuellement dérivable, alors c'est aussi une solution à la formulation forte (c'est l'Équation (2.3)). En regardant la formulation forte (2.3), u doit être continuellement dérivable jusqu'au moins la deuxième dérivée partielle. Notre nouvelle formulation faible a diminué cette exigence aux premières dérivées partielles en transformant l'une des dérivées partielles dans la fonction de test v . C'est un très grand avantage de la formulation faible sur la formulation forte.

Définition 2.1.8. *Pour un espace normé V , nous définissons l'espace dual V^* par toutes les applications linéaires continues*

$$f : V \rightarrow \mathfrak{R}.$$

C'est un espace Banach avec la norme

$$\|f\|_{V^*} = \sup_{\|v\|_V=1} |f(v)|.$$

Définition 2.1.9. *Soit $T : X \rightarrow Y$ une application linéaire. Le noyau de T , noté par $\text{Ker } T$, est le sous-ensemble de X défini par*

$$\text{ker } T = \{x \in X \mid Tx = 0\}.$$

L'image de T , notée par $\text{im } T$, est le sous-ensemble de Y défini par

$$\text{im } T = \{y \in Y \mid \exists x \in X \text{ tel que } Tx = y\}.$$

Théorème 2.1.2 (Représentation de Riesz). *Soit V un espace de Hilbert et l un élément de son dual V^* . Alors, il existe un unique $u \in V$ tel que*

$$l(v) = (u, v)_V,$$

et la carte canonique définie par $\delta : V^* \rightarrow V$ est une isométrie entre V^* et V .

Démonstration. Supposons que $l = 0$, alors le théorème est satisfait pour $u = 0$. Supposons que $l \neq 0$. Alors c'est une forme linéaire continue non nulle, donc son noyau $\text{Ker } l$ est un hyperplan fermé de V . Choisissons $u_0 \in (\text{ker } l)^\perp$ avec $\|u_0\|_V = 1$. Étant donné que $u_0 \notin \text{ker } l$, nous avons $l(u_0) \neq 0$ et pour tous $v \in V$, nous pouvons poser $w = v - \frac{l(v)}{l(u_0)}u_0$ de sorte

$$l(w) = l\left(v - \frac{l(v)}{l(u_0)}u_0\right) = l(v) - \frac{l(v)}{l(u_0)}l(u_0) = 0$$

et nous avons $w \in \text{ker } l$. Écrivons maintenant $v = \frac{l(v)}{l(u_0)}u_0 + w$ et posons $u = l(u_0)u_0 \in (\text{ker } l)^\perp$, nous obtenons ainsi

$$(v, u)_V = \left(\frac{l(v)}{l(u_0)}u_0, u\right)_V + (w, u)_V = l(v)(u_0, u_0)_V = l(v), \quad (2.7)$$

d'où l'existence de u . Pour démontrer l'unicité, nous supposons que u_1 et u_2 sont deux solutions, puis à partir de (2.7), nous avons $(v, u_1 - u_2)_V = 0$ pour tous les $v \in V$. Ceci est vrai en particulier pour $v = u_1 - u_2$, donc $u_1 = u_2$. L'application δ est donc bien définie et évidemment linéaire. En utilisant l'inégalité Cauchy-Swarz, nous obtenons l'isométrie

$$\|l\|_{V'} = \sup_{\|v\|_V \leq 1} |l(v)| = \sup_{\|v\|_V \leq 1} |(v, u)_V| \leq \|v\|_V \|u\|_V \leq \|u\|_V.$$

En outre, l'égalité tient trivialement pour $l = 0$, et pour $l \neq 0$, on choisit $v = \frac{u}{\|u\|_V}$ donne $(v, u)_V = \|u\|_V$ avec $\|v\|_V = 1$, donc l'égalité tient dans ce cas aussi. \square

Nous définissons l'opérateur différentiel suivant A associé au problème de la valeur frontière comme

$$\begin{aligned} A : H_0^1(\Omega) &\longrightarrow H^{-1}(\Omega) \\ \langle Au, v \rangle &= a(u, v) \quad \forall u, v \in H_0^1(\Omega), \end{aligned} \quad (2.8)$$

où $\langle \cdot, \cdot \rangle$ indique la relation de dualité entre $H_0^1(\Omega)$ et $H^{-1}(\Omega)$. On a $l(v) = \langle l, v \rangle$ pour $l \in H^{-1}(\Omega)$ et $v \in H_0^1(\Omega)$. La formulation faible du problème peut alors être écrite comme une équation d'opérateur linéaire dans un espace dual

$$Au = l \quad \text{dans } H^{-1}(\Omega). \quad (2.9)$$

Du théorème de représentation de Riesz, l'équation (2.9) a une solution unique si et seulement si l'opérateur linéaire A est inversible.

2.2 Existence et unicité de la solution

Nous devons vérifier que l'équation de formulation faible (2.6) est bien posée. C'est-à-dire qu'il existe une solution unique à la formulation faible. L'existence et l'unicité de la solution à la formulation faible est assurée par une généralisation du théorème de représentation Riesz. Avant d'établir ce théorème, nous donnons les définitions suivantes.

Définition 2.2.1. *Nous disons que a est une forme bilinéaire continue sur $V \times V$ s'il existe une constante $K > 0$ telle que $\forall u, v \in V$,*

$$a(u, v) \leq K \|u\| \|v\|.$$

Définition 2.2.2. *Nous disons que l est une forme linéaire continue sur V si l est un élément de l'espace dual topologique $V^* = L(V, \mathbb{R})$ de V doté de la norme duale*

$$\|l\|_{V^*} = \sup_{\substack{v \in V \\ v \neq 0}} \frac{l(v)}{\|v\|}.$$

Définition 2.2.3. *La forme bilinéaire $a(\cdot, \cdot)$ est dit V -elliptique s'il existe une constante $\alpha > 0$ telle que $\forall v \in V$,*

$$a(v, v) \geq \alpha \|v\|^2.$$

Lemme 2.2.1. *Pour tout sous-ensemble $M \neq 0$ d'un espace de Hilbert H , l'espace engendré par M est dense dans H si et seulement si $M^\perp = \{0\}$.*

Démonstration. Soit $x \in M^\perp$ et supposons que $V = \text{span } M$ soit dense dans H . Alors $x \in \overline{V} = H$, donc il existe une séquence (x_n) d'éléments dans V de telle sorte que $x_n \rightarrow x$. Puisque $x \in M^\perp$ alors $\forall m \in M$, $\langle x, m \rangle = 0$ ce qui implique que $\langle x, v \rangle = 0 \forall v \in V$, en particulier $\langle x, x_n \rangle = 0 \forall n \in \mathbb{N}$. Par la continuité du produit intérieur, $\langle x, x_n \rangle \rightarrow \langle x, x \rangle$. Donc $\langle x, x \rangle = 0$ et donc $x = 0$. C'est pourquoi, $M^\perp = \{0\}$.

Inversement, supposons que $M^\perp = \{0\}$. Alors $M \subseteq \overline{V}$, alors $\overline{V}^\perp \subseteq M^\perp = \{0\}$. Donc $\overline{V}^\perp = \{0\}$. Donc nous avons que $H = \overline{V} \oplus \overline{V}^\perp = \overline{V} \oplus \{0\} = \overline{V}$. Donc V est dense dans H . \square

Théorème 2.2.2 (Lax-Milgram [25]). *Soit V un espace de Hilbert et $a : V \times V \rightarrow \mathbb{R}$ une forme bilinéaire. Pour tout $u, v \in V$ et $\beta \in \mathbb{R}$, tel que*

1. $|a(u, v)| \leq \beta \|u\|_V \|v\|_V$, cela implique que l'opérateur bilinéaire a est coercitif et borné.
2. $\alpha \|v\|_V^2 \leq a(v, v)$, cela implique également la V -ellipticité de la forme bilinéaire a .

et pour tout $l \in V^*$, il existe un unique $u \in V$ qui est la solution de

$$a(u, v) = l(v), \quad \forall v \in V \tag{2.10}$$

et l'estimation de stabilité suivante est satisfaite

$$\|u\| \leq \frac{1}{\alpha} \|l\|_{V^*} \quad \text{pour } \alpha \in \mathbb{R}.$$

Démonstration. Soit u_1 et u_2 deux solutions à (2.10). Puisque a est linéaire par rapport à son premier argument, il s'ensuit que $a(u_1 - u_2, v) = 0$ pour tous les $v \in V$. En particulier, pour $v = u_1 - u_2$, nous obtenons

$$0 = a(u_1 - u_2, u_1 - u_2) \geq \alpha \|u_1 - u_2\|_V^2$$

de sorte que $\|u_1 - u_2\|_V = 0$ puisque $\alpha > 0$. Par conséquent, nous avons l'unicité de la solution u . Pour montrer l'existence de la solution u , nous notons que pour tout $u \in V$, l'application $v \mapsto a(u, v)$ est linéaire et continue. Par conséquent, il existe un élément unique Au de V^* tel que $a(u, v) = \langle Au, v \rangle_{V^*, V}$. De plus, la bilinéarité de a implique que l'application $A : V \rightarrow V^*$ ainsi définie est linéaire. Elle est aussi continue car pour tous $v \in V$, $\|v\|_V \leq 1$,

$$|\langle Au, v \rangle_{V^*, V}| = |a(u, v)| \leq M \|u\|_V \|v\|_V \leq M \|u\|_V$$

de sorte que

$$\|Au\|_{V^*} = \sup_{\|v\|_V \leq 1} |\langle Au, v \rangle_{V^*, V}| \leq M \|u\|_V.$$

Nous réécrivons le problème variationnel comme suit : trouver $u \in V$ de telle sorte que

$$\begin{aligned} \langle Au - l, v \rangle_{V^*, V} &= 0 \quad \forall v \in V \\ \Rightarrow Au &= l. \end{aligned}$$

Ensuite, nous devons démontrer que l'application A est surjective. Nous le faisons en montrant que le $im A$ est fermé d'une part et dense d'autre part. Soit l_n une suite dans $im A$ de telle sorte que $l_n \rightarrow l$ dans V^* . Ensuite, nous devons montrer que $l \in im A$, et donc $im A$ est fermé. La suite l_n est une suite de Cauchy dans V^* , et pour tout n , il existe $u_n \in V$ tels que $Au_n = l_n$. Par la V -elliptique,

$$\begin{aligned} \|u_n - u_m\|_V^2 &\leq \frac{1}{\alpha} a(u_n - u_m, u_n - u_m) = \frac{1}{\alpha} \langle Au_n - Au_m, u_n - u_m \rangle_{V^*, V} \\ &= \frac{1}{\alpha} \langle l_n - l_m, u_n - u_m \rangle_{V^*, V} = \frac{1}{\alpha} \|l_n - l_m\|_{V^*} \|u_n - u_m\|_V, \end{aligned}$$

par la définition de la norme duale. Par conséquent, si $\|u_n - u_m\|_V = 0$ alors le résultat est vrai, sinon nous divisons par $\|u_n - u_m\|_V$ et dans les deux cas

$$\|u_n - u_m\|_V = \frac{1}{\alpha} \|l_n - l_m\|_{V^*}$$

de sorte que u_n est une suite Cauchy dans V . Puisque V est complet, il existe $u \in V$ tel que $u_n \rightarrow u$ dans V . Puisque A est continu, il s'ensuit que $l_n = Au_n \rightarrow Au$ dans V^* . C'est pourquoi $l = Au \in im A$.

Du Lemme 2.2.1, nous montrons la densité en montrant que $(im A)^\perp = \{0\}$. Nous notons que $(Au, l)_{V^*} = (\delta Au, \delta l) = \langle Au, \delta l \rangle_{V^*, V} = a(u, \delta l)$. Soit $l \in (im A)^\perp$. Pour tous $u \in V$, nous avons donc $a(u, \delta l) = 0$. En particulier, pour $u = \delta l$, nous obtenons $0 = a(\delta l, \delta l) \geq \alpha \|\delta l\|_V^2$ par la V -ellipticité. Donc $\alpha > 0$ et il s'ensuit que $l = 0$. \square

Théorème 2.2.3 ([26]). *Si la forme bilinéaire a est symétrique et que l'hypothèse faite dans le théorème de Lax-Milgram est remplie, alors le problème variationnel est équivalent à trouver $u \in V$ dans problème de minimisation ci-dessous*

$$J(u) = \inf_{w \in V} J(w) = \inf_{w \in V} \frac{1}{2}(w, w) - l(w).$$

Démonstration. Soit u la solution de Lax-Milgram. Pour tous $v \in V$, nous posons $w = v - u$ et puisque a est symétrique nous avons

$$\begin{aligned} J(v) = J(u+w) &= \frac{1}{2}a(u, u) + \frac{1}{2}a(u, w) + \frac{1}{2}a(w, u) + \frac{1}{2}a(w, w) - l(u) - l(w) \\ &= J(u) + a(u, w) - l(w) + \frac{1}{2}a(w, w) \\ &\geq J(u) \end{aligned}$$

alors $a(w, w) \geq 0$. Donc u minimise J sur V . Inversement, supposons que u minimise J sur V . Alors, pour tous $\lambda > 0$ et tous les $v \in V$, nous avons $J(u + \lambda v) \geq J(u)$. En développant le membre de gauche, nous obtenons

$$\frac{1}{2}a(u, u) + \lambda a(u, v) + \frac{\lambda^2}{2}a(v, v) - l(u) - \lambda l(v) \geq J(u)$$

de sorte que la division par λ nous donne

$$a(u, v) + \frac{\lambda}{2}a(v, v) - l(v) \geq 0.$$

Puis en laissant $\lambda \rightarrow 0$, nous obtenons

$$a(u, v) - l(v) \geq 0$$

et enfin nous substituons v par $-v$ pour obtenir

$$a(u, v) - l(v) \geq 0$$

pour tous les $v \in V$. Nous pouvons conclure que u est une solution au problème de minimisation. □

2.3 Méthode de Galerkin

Pour résoudre approximativement le problème de formulation faible, nous choisissons un espace de dimension finie $V_h \subset V$ de dimension n où l'indice h de V_h représente la taille du maillage qui sera revisitée plus tard. Nous résolvons ensuite le problème de trouver $u_h \in V_h$, de sorte que

$$a(u_h, v_h) = l(v_h) \quad \forall v_h \in V_h. \tag{2.11}$$

Théorème 2.3.1. *Soit a une forme continue et coercitive bilinéaire sur $V \times V$ et $l \in V^*$, alors le problème (2.11) a une solution unique u_h et la relation suivante est satisfaite*

$$\|u_h\|_V = \frac{1}{\alpha} \|l\|_{V^*}, \quad (2.12)$$

où α est la constante de la coercivité.

Démonstration. Comme $V_h \subset V$ est un espace de Hilbert et aussi que α est continu et coercitif, alors par le théorème de Lax-Milgram, le problème (2.11) a une solution unique. \square

Maintenant, nous devons obtenir la convergence de cette méthode.

Théorème 2.3.2 (Orthogonalité de Galerkin). *Soit $u \in V$ une solution à la formulation faible et $u_h \in V_h$ une solution de (2.11), alors nous avons que*

$$a(u - u_h, v_h) = 0 \quad \forall v_h \in V_h. \quad (2.13)$$

Démonstration. Pour le problème Galerkin (2.11), soit

$$g(u_h, v_h) = a(u_h, v_h) - l(v_h) = 0 \quad \forall v_h \in V_h, \quad (2.14)$$

l'erreur approximative $u - u_h$ est alors donnée par

$$\begin{aligned} g(u - u_h, v_h) &= g(u, v_h) - g(u_h, v_h) \\ &= a(u, v_h) - l(v_h) - (a(u_h, v_h) - l(v_h)) \\ &= a(u, v_h) - l(v_h) - a(u_h, v_h) + l(v_h) \\ &= a(u, v_h) - a(u_h, v_h) = a(u - u_h, v_h) = 0 \quad \forall v_h \in V_h. \end{aligned}$$

\square

Ceci suggère que pour obtenir une solution optimale à notre problème (2.6), l'erreur faite doit être orthogonale aux fonctions dans l'espace des fonctions de test. Une estimation de l'erreur est obtenue dans le lemme suivant.

Lemme 2.3.3 (Cea [27]). *Soit $u \in V$ une solution de la formulation faible (2.6) et $u_h \in V_h$ la solution de l'approximation de Galerkin (2.11). Alors, l'erreur peut être estimée par*

$$\|u - u_h\| \leq \frac{\beta}{\alpha} \inf_{v_h \in V_h} \|u - v_h\|_V, \quad (2.15)$$

où α et β sont respectivement les constantes de coercivité et de continuité.

Nous avons donc réduit le problème de trouver l'erreur $\|u - u_h\|$ à un problème de trouver la distance entre la fonction $u \in V$ et un sous-espace V_h de V .

Démonstration. Puisque a est supposé être continu, borné et V -elliptique, et aussi de l'orthogonalité Galerkin, pour $v_h \in V_h$ nous avons

$$\begin{aligned}\alpha \|u - u_h\|_V^2 &\leq a(u - u_h, u - u_h) \\ &= a(u - u_h, u - u_h) + a(u - u_h, v_h - u_h) \\ &= a(u - u_h, u - v_h) \leq \beta \|u - u_h\|_V \|u - v_h\|_V.\end{aligned}$$

Le résultat suit puisque v_h est arbitraire. \square

Lemme 2.3.4 (Premier lemme de Strang [27]). *Soit V un espace de Hilbert et V_h un sous-espace de V de dimension finie. Aussi, soit $a(\cdot, \cdot)$ une forme bornée bilinéaire et elliptique sur V et $f \in V^*$. Supposons que u_h soit la solution approximative au problème discret (3.16). Il existe une constante $c > 0$ indépendante de V_h telle que*

$$\|u - u_h\| \leq c \left(\inf_{v_h \in V_h} \left\{ \|u - v_h\|_V + \sup_{w_h \in V_h} \frac{|a(v_h, w_h) - a_h(v_h, w_h)|}{\|w_h\|_V} \right\} + \sup_{w_h \in V_h} \frac{|f(w_h) - f_h(w_h)|}{\|w_h\|_V} \right),$$

si $\exists \beta > 0$ tel que $a_h(v_h, v_h) \geq \beta \|v_h\|^2$ pour tout $v_h \in V_h$ et pour tout h .

Démonstration. Par l'égalité triangulaire de la norme, nous avons

$$\|u - u_h\| \leq \|u - v_h\| + \|u_h - v_h\|,$$

et par la coercivité, nous avons

$$\beta \|u_h - v_h\|^2 \leq a_h(u_h - v_h, u_h - v_h).$$

Par la continuité de $a(\cdot, \cdot)$, nous pouvons écrire

$$\begin{aligned}\beta \|u_h - v_h\|^2 &\leq a(u - v_h, u_h - v_h) + \{a(v_h, u_h - v_h) - a_h(v_h, u_h - v_h)\} \\ &\quad + \{f_h(u - v_h) - f(u - v_h)\}, \\ \Rightarrow \beta \|u_h - v_h\| &\leq M \|u - v_h\| + \frac{|a(v_h, u_h - v_h) - a_h(v_h, u_h - v_h)|}{\|u_h - v_h\|} \\ &\quad + \frac{|f_h(u_h - v_h) - f(u_h - v_h)|}{\|u_h - v_h\|}, \\ &\leq M \|u - v_h\| + \sup_{w_h \in V_h} \frac{|a(v_h, w_h) - a_h(v_h, w_h)|}{\|w_h\|} \\ &\quad + \sup_{w_h \in V_h} \frac{|f_h(w_h) - f(w_h)|}{\|w_h\|}, \\ &\leq c \left(\inf_{v_h \in V_h} \left\{ \|u - v_h\| + \sup_{w_h \in V_h} \frac{|a(v_h, w_h) - a_h(v_h, w_h)|}{\|w_h\|} \right\} \right. \\ &\quad \left. + \sup_{w_h \in V_h} \frac{|f_h(w_h) - f(w_h)|}{\|w_h\|} \right).\end{aligned}$$

\square

Ensuite, nous pouvons considérer le problème discret de trouver $u_h \in V_h$ tel que

$$a_h(u_h, v_h) = f_h(v_h) \quad \forall v_h \in V_h, \quad (2.16)$$

où a_h est une forme bilinéaire coercitive a_h sur V_h et f_h un membre de droite continu. Pour résoudre ce problème numériquement, (2.11) est reformulée comme un problème algébrique. Nous connaissons la dimension de V_h pour être N et soit $(v_h^{(i)})_{i=1}^N$ une base de V_h . Si l'espace de u_h et les fonctions test v_h sont des espaces différents, alors nous devons utiliser des méthodes de Petrov-Galerkin dont on ne discutera pas dans ce mémoire. Alors, toute fonction $u_h \in V_h$ peut être écrite comme une combinaison linéaire

$$u_h(x) = \sum_{i=1}^N u_h^{(i)} v_h^{(i)}(x)$$

avec le vecteur coefficient $u_h = (u_h^{(i)})_{i=1}^N$. Par conséquent, en substituant $v_h^{(i)}$ dans (2.11) nous obtenons l'équation linéaire suivante pour déterminer $u_h^{(i)}$.

$$a(u_h, v_h^{(i)}) = \sum_{j=1}^N u_h^{(j)} a(v_h^{(j)}, v_h^{(i)}) = (f, v_h^{(i)}).$$

En réécrivant cette formule dans une notation plus compacte, nous définissons la matrice de rigidité comme

$$A_h = (a_{ij})_{i,j=1,\dots,N}$$

$$a_{ij} = a(v_h^{(j)}, v_h^{(i)})$$

et dans le membre de droite

$$b_h = (f, v_h^{(i)})_{i=1,\dots,N}.$$

Trouver la solution de (2.11) équivaut à trouver la solution de

$$A_h u_h = b_h. \quad (2.17)$$

2.4 Choix de l'espace d'Ansatz

Nous faisons le choix de l'espace V_h qui est également appelé l'espace d'Ansatz. C'est notre souhait que A_h et b_h soient faciles à calculer et que le système $A_h u_h = b_h$ soit facile à résoudre. Un choix d'espace Galerkin consiste à subdiviser le domaine Ω en certains éléments fermés K ayant une limite lisse par morceau. Nous pouvons donc définir

$$V_h = \left\{ v \in C(\bar{\Omega}) \mid v|_K \in P_r(K), \quad r \geq 1 \right\},$$

où r est le degré du polynôme sur l'élément fermé K .

2.5 Espaces d'éléments finis

Définition 2.5.1. Un triplet (K, P, N) est appelé un élément fini où

- $K \subset \mathbb{R}^n$ est un ensemble fermé délimité avec l'intérieur non vide et une frontière lisse par morceau.
- P est un espace de dimension k des fonctions sur K . Ces fonctions sont appelées fonctions de forme.
- $N = \{N_i \mid i = 1, \dots, k\}$ est une base de P^* l'ensemble des variables nodales.

Définition 2.5.2. La base nodale $\{\varphi_h^{(i)}\}$ de P est la base duale de N . C'est-à-dire, $N_i(\varphi_h^{(i)}) = \delta_{ij}$.

Définition 2.5.3. Soit (K, P, N) un élément fini et soit $\varphi_h^{(i)}$ la base nodale de P . Ensuite, étant donné une fonction f telle que $N_i(f)$ est bien défini, l'interpolation locale est définie comme

$$I_K f = \sum_{i=1}^k N_i(f) \varphi_h^{(i)}.$$

Définition 2.5.4. Le jeu T_h est une partition du domaine Ω dans un nombre fini de sous-domaines, appelés éléments tels que les propriétés suivantes sont remplies :

- $T_h = \{K_i\}$ avec un nombre fini d'éléments de domaine K_i .
- $\text{int}(K_i) \cap \text{int}(K_j) = \emptyset$ si $i \neq j$.
- $\bar{\Omega} = \bigcup_i K_i$.

Ici, nous avons le paramètre h qui est la taille maximale de l'élément. C'est-à-dire $h = \max(h_i)$ de telle sorte que

$$h_i = \text{diam}\{K_i\} = \max\{\|x - y\| \mid x, y \in K_i\}.$$

Nous avons une triangulation du domaine si les éléments K_i sont des triangles (voir Figure 2.1 et Figure 2.2).

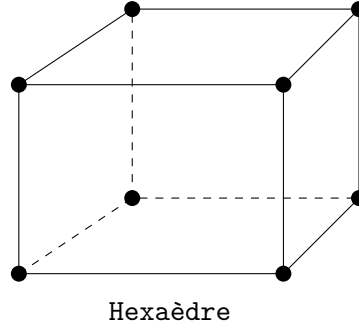
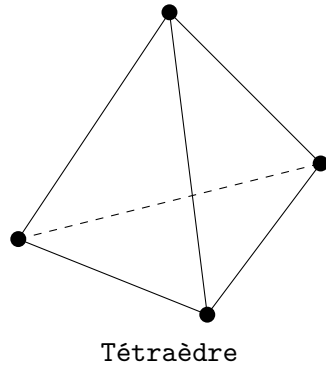
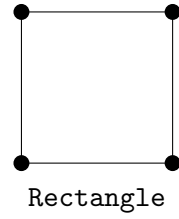
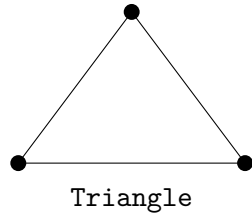


FIGURE 2.1 – Éléments linéaires en dimensions deux et trois.

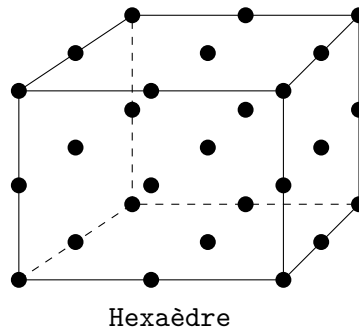
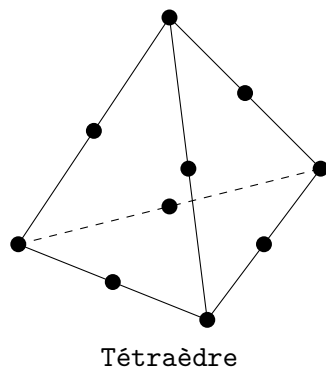
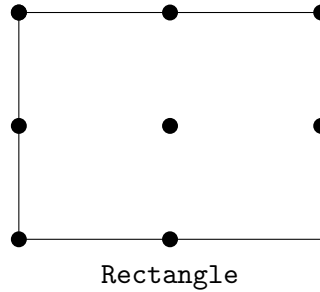
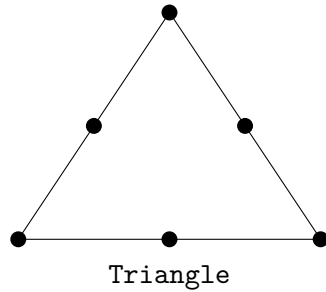


FIGURE 2.2 – Éléments quadratiques en dimensions deux et trois.

Définition 2.5.5. Soit T_h une partition du domaine Ω . Pour chaque élément $K \in T_h$ nous

associons un élément fini (K, P, N) , alors l'espace d'éléments finis globaux est défini comme

$$V_h = \left\{ v : \Omega \longrightarrow R \mid v|_K \in P, \forall K \in T_h \right\}.$$

Théorème 2.5.1 ([27]). Soit $u_h \in C^0(\bar{\Omega})$ l'espace de fonctions continues à valeurs réelles sur $\bar{\Omega}$ et $H_h = \left\{ u_h \in C^0(\bar{\Omega}) \mid u_h|_K \in P(K), K \in T_h \right\}$ pour une partition T_h de Ω , où $P(K)$ est l'espace de polynômes d'un certain degré sur K , $u_h|_K$ est la restriction de u_h sur K et $P(K) \subset H^1(K)$. Alors, $H_h \subset H^1(\Omega)$.

Démonstration. Soit $v \in H_h$ et u_i une fonction définie sur Ω telle que $u_i|_K = \frac{\partial}{\partial x_i}(v|_K)$. $u_i|_K$ est bien définie comme $v|_K \in H^1(K)$. En outre, $u_i \in L_2(\Omega)$ tel que $u_i|_K = \frac{\partial}{\partial x_i}(v|_K) \in L_2(K)$. Le théorème sera prouvé si nous montrons que $u_i = \frac{\partial v}{\partial x_i} \in D^*(\Omega)$ impliquant que $v \in H^1(\Omega)$ et donc $H_h \subset H^1(\Omega)$. Pour tout $\phi \in D(\Omega)$, nous avons

$$\begin{aligned} (u_i, \phi) &= \int_{\Omega} u_i \phi \, dx = \sum_{K \in T_h} \int_K u_i \phi \, dx \\ &= \sum_{K \in T_h} \int_K \frac{\partial}{\partial x_i} (v|_K) \phi \, dx \\ &= \sum_{K \in T_h} \left[- \int_K (v|_K) \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \, dx + \int_{\Gamma = \partial K} (v|_K) \phi n_i^K \, d\Gamma \right], \end{aligned}$$

en appliquant la formule du Green généralisée, où n_i^K désigne la i -ème composante de la normale externe à Γ . Donc,

$$(u_i, \phi) = - \int_{\Omega} v \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \, dx + \sum_{K \in T_h} \int_{\Gamma} (v|_K) \phi n_i^K \, d\Gamma.$$

Le deuxième terme du membre de droite de la relation ci-dessus est zéro comme v est continu dans Ω , et si K_1 et K_2 sont deux triangles adjacents, alors $n_i^{K_1} = -n_i^{K_2}$. Donc,

$$(u_i, \phi) = - \int_{\Omega} v \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \, dx = \left(\frac{\partial v}{\partial x_i}, \phi \right),$$

ce qui implique que

$$u_i = \frac{\partial v}{\partial x_i} \in D^*(\Omega).$$

□

Par conséquent, pour un espace polynomial P sur les domaines de l'élément K ,

$$V_h = \left\{ v \in C(\bar{\Omega}) \mid v|_K \in P, \forall K \in T_h \right\}$$

donne un espace $H^1(\Omega)$ d'éléments finis conforme. Nous précisons le théorème et le corollaire suivants sur la conformité de l'élément fini sans preuve.

Théorème 2.5.2 (H^1 -conformité). Soit V_h un espace d'éléments finis et supposons que $P(K) \subset H^1(K)$, pour $K \in T_h$ et $V_h \subset C^0(\Omega)$, alors $V_h \subset H^1(\Omega)$.

Corollaire 2.5.2.1 (H_0^1 -conformité). Soit V_h un espace d'éléments finis et supposons que $P(K) \subset H^1(K)$, pour $K \in T_h$ et $V_h \subset C_0^0(\Omega)$, alors $V_h \subset H_0^1(\Omega)$.

Chapitre 3

Modélisation mathématique de l'épine dendritique

3.1 Équations d'électro-diffusion

Pour décrire les concentrations ioniques et le potentiel électrique dans l'épine dendritique, nous avons considéré les cations K^+ , Ca^{2+} , Na^+ et un anion A^- . Le système d'équations aux dérivées partielles de Poisson-Nernst-Planck (comme décrit dans la Section 1.2.3) est caractérisé par l'équation de Poisson décrivant le potentiel électrique V en fonction de la charge électrique Q

$$\nabla(\varepsilon \nabla V) = -Q, \quad (3.1)$$

où $\varepsilon = \varepsilon_0 \varepsilon_w$ est la permittivité diélectrique du milieu, ε_0 est la permittivité diélectrique du vide et ε_w est la permittivité diélectrique relative de l'eau. Les valeurs de ces paramètres sont données dans le Tableau 3.1. La charge électrique Q est dans ce contexte une fonction des concentrations ioniques et est donnée par

$$Q = F \sum_{k=1}^{n^*} z_k C_k \quad \text{dans } \Omega, k = 1, \dots, n^*, \quad (3.2)$$

où n^* est le nombre d'espèces ioniques, z_k et C_k sont la valence et les concentrations de l'espèce ionique k respectivement. La dynamique des concentrations ioniques est à son tour décrite par l'équation de Nernst-Planck :

$$\frac{\partial C_k}{\partial t} = D_k \nabla(\nabla C_k + \alpha_k C_k \nabla V) \quad \text{dans } \Omega, k = 1, \dots, n^*, \quad (3.3)$$

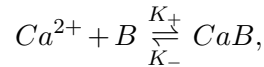
où D_k est le coefficient de diffusion de l'espèce ionique k et $\alpha_k = \frac{RT}{z_k F}$ où R est la constante de gaz parfaits, T est la température absolue et F la constante de Faraday.

TABLE 3.1 – Concentrations ioniques et paramètres

F	Constante de Faraday	96485	$C/mole$
R	Constante des gaz parfaits	8.3144	$J/(moleK)$
T	Température absolue	310	K
ε_0	La permittivité diélectrique du vide	$8.854 \cdot 10^{-12}$	$Farad/m$
ε_w	Le permittivité diélectrique relative de l'eau	80	
D_{Ca}	coefficient de diffusion du Ca^{2+}	$0.792 \cdot 10^{-9}$	m^2/s [28]
D_A	coefficient de diffusion anionique	$2.03 \cdot 10^{-9}$	m^2/s [28]
D_{Na}	coefficient de diffusion du Na^+	$1.334 \cdot 10^{-9}$	m^2/s [28]
D_K	coefficient de diffusion du K^+	$1.96 \cdot 10^{-9}$	m^2/s [28]
z_{Ca}	Valence de Ca^{2+}	2	
z_A	Valence de l'anion	-1	
z_{Na}	Valence de Na^+	1	
z_K	Valence de K^+	1	
$[Ca^{2+}]_0$	Concentration initiale de calcium intracellulaire	0.0001	mM [29]
$[Na^+]_0$	Concentration initiale de sodium intracellulaire	5	mM [29]
$[K^+]_0$	Concentration initiale de potassium intracellulaire	140	mM [29]
$[A^-]_0$	Concentration initiale d'anion intracellulaire	145.03	mM
$[V]_0$	Potentiel intracellulaire initial	-65	mV

3.2 Liaisons calciques

Le calcium qui pénètre dans l'épine peut se lier avec plusieurs protéines ou avec des tampons calciques [18]. Le mécanisme tampon du Ca^{2+} peut être modélisé par :



où B est la concentration de tampon libre, CaB est la concentration de tampon lié. Les constantes de vitesse avant et arrière de la réaction de liaison sont notées par K_+ et K_- respectivement (voir Tableau 3.2). Le taux de variation de la concentration de calcique résultant de cette liaison est :

$$\frac{\partial[Ca^{2+}]}{\partial t} = K_- [CaB] - K_+ [Ca^{2+}]B, \quad (3.4)$$

$$\frac{\partial B}{\partial t} = K_- [CaB] - K_+ [Ca^{2+}]B, \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial[CaB]}{\partial t} = -K_- [CaB] + K_+ [Ca^{2+}]B. \quad (3.6)$$

La concentration tampon totale est donnée par $B_T = B + [CaB]$. En additionnant l'Équation (3.5) et l'Équation (3.6), nous obtenons le taux de changement de la concentration totale de tampon qui est donné par :

$$\frac{\partial B_T}{\partial t} = 0. \quad (3.7)$$

Nous réécrivons ensuite l'Équation (3.4) et l'Équation (3.6) comme :

$$\frac{\partial [Ca^{2+}]}{\partial t} = K_- [CaB] - K_+ (B_T - [CaB]) [Ca^{2+}], \quad (3.8)$$

$$\frac{\partial [CaB]}{\partial t} = -K_- [CaB] + K_+ (B_T - [CaB]) [Ca^{2+}]. \quad (3.9)$$

TABLE 3.2 – Paramètres de liaison calcique

B_T	La concentration tampon totale	0.1	mM [30]
K_+	Le taux avant de réaction de mise en tampon	500	$mM^{-1}ms^{-1}$ [30]
K_-	Le taux arrière de réaction de mise en tampon	0.5	ms^{-1} [30]

3.3 Conditions limites

3.3.1 Flux d'ions

À la membrane, sauf à la zone synaptique, le flux des ions est supposé être nul (nous négligeons donc les conductances de fuite) pour tous les ions et anions, sauf pour les ions calciques. Nous imposons une condition de Neumann nulle en conséquence. Le flux d'ions calciques à la membrane est décrit dans la rubrique extrusion du calcium ci-dessous. À la synapse, un flux nul est également imposé pour les espèces ioniques autres que le calcium et le sodium. Le courant de calcium synaptique est modélisé par l'imposition d'une condition limite de Neumann décrite ci-dessous.

À la fin de la section dendritique, nous imposons une condition Dirichlet correspondant au scénario physique des concentrations ioniques initiales qui ne sont pas perturbées par l'activité synaptique de l'épine en dehors de la section dendritique modélisée.

Influx de calcium et de sodium

Nous supposons que le principal afflux de calcium et de sodium se fait par des canaux de récepteurs NMDA et AMPA répartis uniformément dans la zone synaptique de la tête de l'épine. Les courants calciques et sodiques qui pénètrent par les récepteurs AMPA sont modélisés en imposant une condition de limite de type Neumann

$$\frac{\partial C_k}{\partial n} = \frac{g_{syn}(V(t) - E_A)}{F}, \quad (3.10)$$

où $V(t)$ est le potentiel membranaire à la synapse et le potentiel Nernst E_A est donné comme

$$E_A = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[C_k]_{ext}}{[C_k]_{int}} \right),$$

avec $[C_k]_{ext}$ et $[C_k]_{int}$ les concentrations extra-cellulaire et intracellulaire de l'ion k . La conductance de la synapse g_{syn} , est modélisée par une fonction alpha

$$g_{syn} = g_{max} \frac{t - t_{excit}}{\tau} \exp(-(t - t_{excit} - \tau)/\tau), \quad (3.11)$$

où g_{max} est la conductance maximale de la synapse, τ est la constante de décroissance de la conductance et où le potentiel exciteur post-synaptique débute à t_{excit} . La proportion du courant dû au flux de calcium par le récepteur AMPA est approximativement 1,4% du courant total et le reste est dû au courant sodium [31].

Un afflux de calcium et de sodium a également lieu par les canaux du récepteur NMDA placés à la synapse. La proportion de courant de calcium par le récepteur NMDA est d'environ 10% du courant total et le reste est dû au courant le sodium [32]. Les courants calciques et sodiques par les canaux du récepteur NMDA sont modélisés en imposant respectivement les conditions limites de Neumann suivantes

$$\frac{\partial Ca^{2+}}{\partial n} = 0.1 (g_{NMDA}(t) s(V) [V(t) - E_{NMDA}]) \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial Na^+}{\partial n} = 0.9 (g_{NMDA}(t) s(V) [V(t) - E_{NMDA}]) \quad (3.13)$$

où E_{NMDA} est le potentiel d'inversion $E_{NMDA} = 0mV$ et $s(V)$ comme indiqué à la Section 1.3.2. La conductance synaptique g_{NMDA} , est modélisée selon une fonction alpha donnée en décrivant la conductance synaptique comme une somme de deux exponentielles, une pour la hausse (τ_{open}) et l'autre pour la phase de décroissance (τ_{close}) [33].

$$g_{NMDA}(t) = g_{max} \left(\exp \frac{-t}{\tau_{close}} - \exp \frac{-t}{\tau_{open}} \right). \quad (3.14)$$

Extrusion de calcium

Le calcium est pompé hors de l'épine vers l'espace extra-cellulaire par un mécanisme d'extrusion tel que la pompe de calcium ATPase de la membrane plasmique (PMCA) [18]. Les pompes à calcium sont placées à la membrane entière de l'épine dendritique (voir Figure 1.5). L'extrusion du calcium à la membrane est modélisée comme un processus de Michaelis Menten et est représentée par une condition de limite de Neumann [34]

$$\frac{\partial Ca^{2+}}{\partial n} = -V_{max} \frac{Ca^{2+}}{Ca^{2+} + K_a} + J_{Leak}, \quad (3.15)$$

où V_{max} est la vitesse maximale de transport (le produit des taux de rotation maximaux des pompes et de la densité de surface de la pompe sur la membrane cellulaire), K_a mesure

l'affinité de la pompe pour le calcium et J_{Leak} est une constante Ca^{2+} de fuite dans la région extra-cellulaire qui maintiennent la concentration de calcium au repos. Cette fuite est représentée comme

$$J_{Leak} = V_{max} \frac{[Ca^{2+}]_0}{[Ca^{2+}]_0 + K_a}, \quad (3.16)$$

où $[Ca^{2+}]_0$ est la concentration initiale de calcium.

TABLE 3.3 – Concentrations initiales d'ions

V_{max}	La vitesse maximale de transport	2,491	$pmol/(cm^2 \cdot ms)$
τ	Constante de décroissance synaptique	2,5	ms
t_{excit}	Moment du début du potentiel post-synaptique excitateur	0	ms
ε_{mem}	La permittivité diélectrique relative de la membrane	10	
d_{mem}	Épaisseur de la membrane	0,007	μm [35]
$[Ca^{2+}]_{ext}$	Concentration de calcium extra-cellulaire	2	mM [29]
$[Na^+]_{ext}$	Concentration de sodium extra-cellulaire	145	mM [29]
V_{ext}	Potentiel extra-cellulaire	0	mV
g_{max}	Conductivité synaptique maximale	0,1986	nS
τ_{open}	Constante de temps pour l'ouverture des canaux synaptiques	1	ms
τ_{close}	Constante de temps pour la fermeture des canaux synaptiques	10	ms
K_a	La mesure de l'affinité pompe pour le calcium	0,0002	mM

3.3.2 Potentiel électrique membranaire

Pour modéliser explicitement la géométrie de la membrane à l'aide de la méthode des éléments finis, il est nécessaire de diviser la membrane en un maillage tétraédrique. Étant donné l'épaisseur de la membrane des épines dendritiques ($0,007 \mu m$) et en supposant que la taille de chaque élément soit de l'ordre de $0,001 \mu m$, alors nous obtiendrons des polynômes sur plusieurs millions d'éléments et que nous devons résoudre pour trouver le potentiel électrique et les quatre concentrations ioniques. Cela est numériquement coûteux ou impossible à résoudre. Nous avons évité une telle approche. Nous avons fait les hypothèses suivantes

- le potentiel extra-cellulaire est 0.
- le champ électrique de la membrane est perpendiculaire au cytosol membranaire.

sous ces hypothèses, nous imposons ainsi une condition frontières de Robin sur la membrane de la dendrite,

$$V = -\frac{\varepsilon_w d_{mem}}{\varepsilon_{mem}} \frac{\partial V}{\partial n}, \quad (3.17)$$

où d_{mem} est l'épaisseur de la membrane, ε_w est la permittivité diélectrique relative de l'eau et ε_{mem} est la permittivité diélectrique relative de la membrane. Les valeurs de ces paramètres sont données dans le Tableau 3.3 et le Tableau 3.1 ci-dessus.

Aux extrémités ouvertes de la section dendritique (Γ_g dans la Figure 3.2), le potentiel électrique obéit à une condition limite de type Dirichlet. Il n'y a pas de moyen parfait pour décrire cette condition limite puisque les changements de potentiel électrique au cours d'un événement synaptique et donc le neurone entier doivent être pris en compte. Nous effectuons une simulation équivalente avec un modèle à plusieurs compartiments impliquant une tête d'épine (A), un cou d'épine (B), une dendrite (constituant les sections C, D, E et F) et un soma (G) comme indiqué à la Figure 3.1. Cette simulation est mise en œuvre en utilisant MATLAB version R2015a. Les valeurs du potentiel membranaire à l'extrémité de la dendrite (prises à la zone marquée de couleur verte dans la Figure 3.1) à chaque étape de la simulation sont ensuite utilisées dans le modèle d'éléments finis à l'extrémité de la dendrite (Γ_g dans la Figure 3.2) sous la forme d'une condition de limite Dirichlet qui est fonction du temps. Une procédure détaillée de mise en œuvre du modèle à plusieurs compartiments est fournie dans l'Appendice A.2.

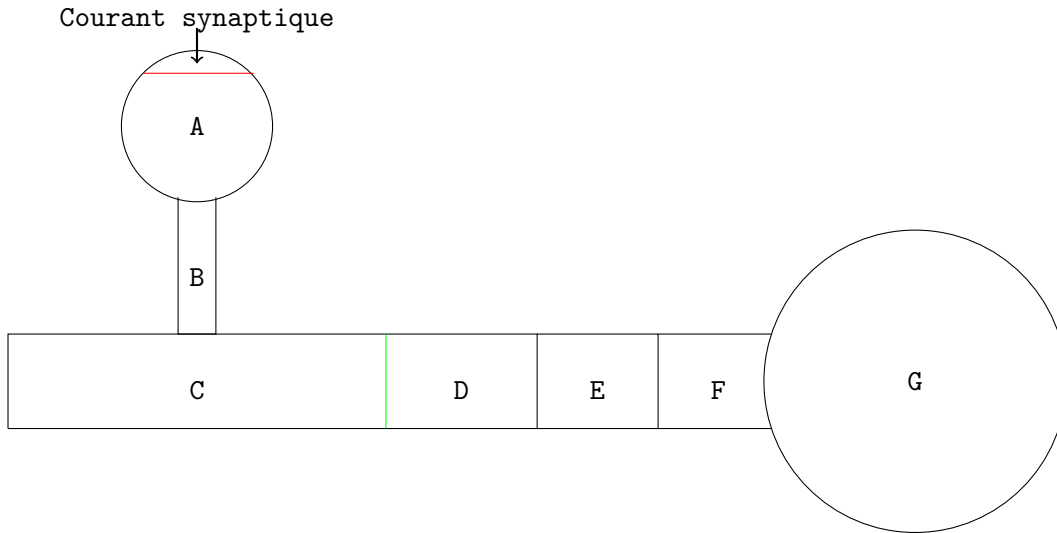


FIGURE 3.1 – Modèle à plusieurs compartiments pour estimer les conditions limites à la zone verte du modèle d'éléments finis décrit dans la Figure 3.2 (le schéma n'est pas à l'échelle).

3.4 Géométrie

Alors que la géométrie des épines réelles est diverse et irrégulière, nous avons utilisé une géométrie plus régulière pour la simulation. Pour pouvoir étudier la dépendance de la concentration de calcium et du potentiel électrique sur quelques paramètres stéréotypés (le volume de tête de l'épine, la longueur de cou de l'épine et le rayon de cou de l'épine), nous avons

simplifié la géométrie considérablement comme montré dans la Figure 3.2 ci-dessous. La tête de l'épine est modélisée comme une sphère, le cou de l'épine et les sections dendritiques sont modélisées comme des cylindres et dans le modèle à plusieurs compartiments, le soma est décrit par une sphère. La section dendritique sur laquelle l'épine est attachée a un rayon de $1\mu m$ et une longueur de $20\mu m$, le diamètre du cou de l'épine varie de $0,1\mu m$ à $0,2\mu m$ et le rayon de la tête de l'épine varie de $0,25\mu m$ à $0,5\mu m$. La longueur du cou de l'épine varie de $0,5\mu m$ à $2\mu m$.

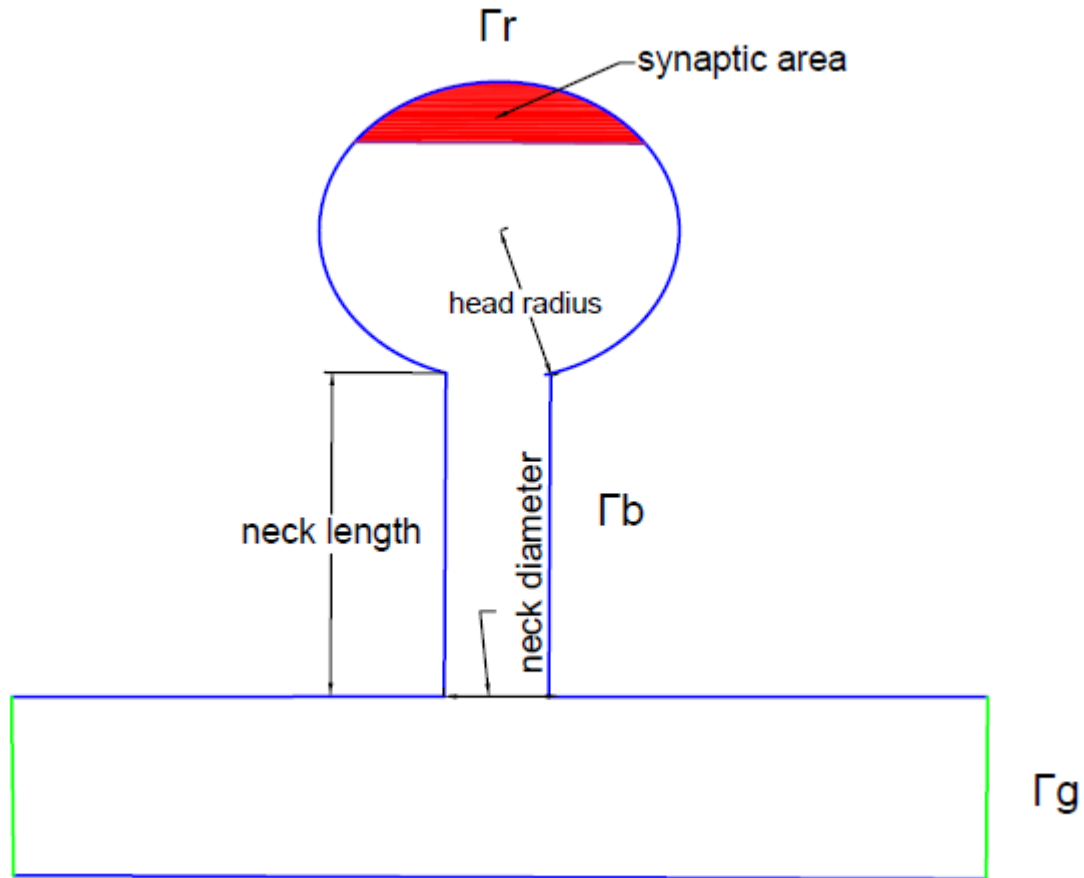


FIGURE 3.2 – La géométrie d'une seule épine dendritique décrivant les régions pour les différentes conditions frontière.

Pour résoudre le problème numériquement en utilisant la méthode des éléments finis sur la géométrie en 3-dimensions, *COMSOL Multiphysics* version logicielle 5,2 est utilisé pour construire la géométrie et aussi pour générer des maillages tétraédriques sur la géométrie (voir Figure 3.3). La frontière du domaine se compose de points, de courbes et de surfaces qui sont regroupées en tant qu'entités géométriques sur lesquelles nous définissons les conditions

limites en utilisant *iMEF++*. Le logiciel *iMEF++* est un logiciel développé par le Groupe Interdisciplinaire de Recherche en Éléments Finis (GIREF) de l'Université Laval.

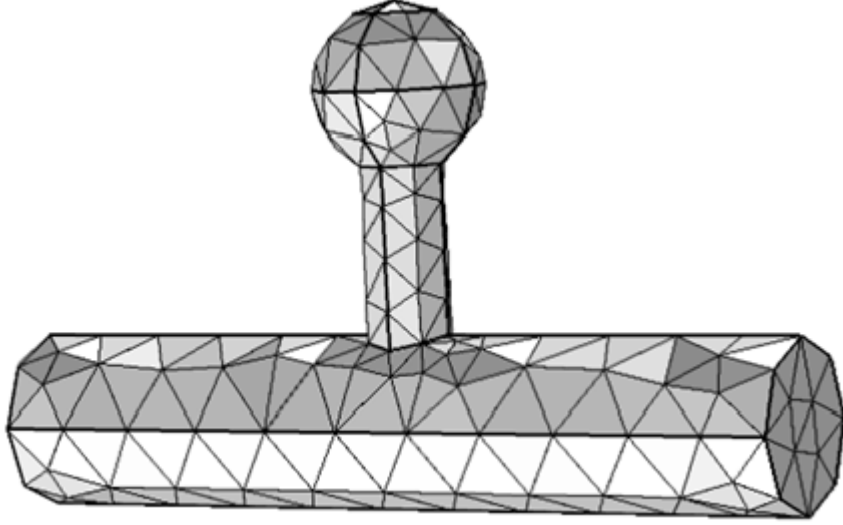


FIGURE 3.3 – Géométrie maillée à l'aide du logiciel COMSOL.

3.5 Implémentation de la méthode des éléments finis et méthodes numériques

Pour inclure la liaison calcique dans notre modèle, nous réécrivons les équations PNP pour la concentration d'ions calciques en tenant compte des équations de liaison calcique (Équations (3.8) et (3.9)). Nous obtenons les équations différentielles suivantes pour la concentration d'ions calciques :

$$\frac{\partial Ca^{2+}}{\partial t} = \nabla F_{Ca}, \quad (3.18)$$

$$\frac{\partial Ca^{2+}}{\partial t} = K_- [CaB] - K_+ (B_T - [CaB]) Ca^{2+}, \quad (3.19)$$

$$\frac{\partial [CaB]}{\partial t} = -K_- [CaB] + K_+ (B_T - [CaB]) Ca^{2+}, \quad (3.20)$$

où $F_{Ca} = D_{Ca} \left(\nabla Ca^{2+} + \frac{Ca^{2+}}{\alpha_C} \nabla V \right)$, $\alpha_C = \frac{RT}{Fz_c}$ et z_c est la valence du calcium. La concentration de calcium libre est alors obtenue en additionnant les Équations (3.18) et (3.19) :

$$\frac{\partial Ca^{2+}}{\partial t} = \nabla F_{Ca} + K_- [CaB] - K_+ (B_T - [CaB]) Ca^{2+}. \quad (3.21)$$

Nous avons négligé la diffusion du calcium lié bien que celle-ci pourrait être prise en compte dans un modèle plus complet. La concentration totale de calcium dans l'épine est donnée comme la somme du calcium libre et de la concentration de calcium liée en tout temps.

C'est-à-dire $[Ca^{2+}]_T = Ca^{2+} + [CaB]$, et donc nous avons que le taux de changement de la concentration totale de calcium est donné par les équations (3.21) et (3.20) :

$$\frac{\partial [Ca^{2+}]_T}{\partial t} = \frac{\partial Ca^{2+}}{\partial t} + \frac{\partial [CaB]}{\partial t} = \nabla F_{Ca}. \quad (3.22)$$

À l'équilibre, le taux de changement de calcium libre dans les équations de liaison calcique (Équation (3.19)) est zéro et donc nous avons :

$$\begin{aligned} K_+ B_T Ca^{2+} &= (K_- + K_+ Ca^{2+}) [CaB], \\ [CaB] &= \frac{K_+ B_T Ca^{2+}}{K_- + K_+ Ca^{2+}}, \\ \Rightarrow [CaB] &= \frac{B_T Ca^{2+}}{K_m + Ca^{2+}}, \end{aligned} \quad (3.23)$$

où $K_m = \frac{K_-}{K_+}$. Ensuite, après avoir substitué l'Équation (3.23) dans l'Équation (3.22), nous obtenons :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \left[Ca^{2+} + \frac{Ca^{2+} B_T}{K_m + Ca^{2+}} \right] &= \nabla F_{Ca}, \\ \left[1 + \frac{K_m B_T}{(K_m + Ca^{2+})^2} \right] \frac{\partial Ca^{2+}}{\partial t} &= \nabla F_{Ca}, \\ \frac{\partial Ca^{2+}}{\partial t} &= \left[1 + \frac{K_m B_T}{(K_m + Ca^{2+})^2} \right]^{-1} \nabla F_{Ca}. \end{aligned} \quad (3.24)$$

Nous considérons la concentration de calcium qui se lie avec les protéines dans l'épine dendritique est égale à la concentration de calcium au pas de temps précédent C_s . Alors, nous pouvons réécrire le coefficient de diffusion de l'ion calcique comme :

$$D_{Ca}^{app} = \left(1 + \frac{K_m B_T}{(K_m + C_s)^2} \right)^{-1} D_{Ca}. \quad (3.25)$$

Par conséquent, le taux de changement de la concentration de calcium dans l'épine est donné par :

$$\frac{\partial Ca^{2+}}{\partial t} = \nabla F_{Ca}, \quad (3.26)$$

où $F_{Ca} = D_{Ca}^{app} \left(\nabla C a^{2+} + \frac{C a^{2+}}{\alpha_C} \nabla V \right)$. Nous résolvons maintenant le problème suivant en prenant $C_1 = C a^{2+}$, $C_2 = N a^+$, $C_3 = K^+$ et $C_4 = A^-$.

$$\frac{\partial C_k}{\partial t} = \nabla F_k \quad \text{dans } \Omega, k = 1, \dots, 4, \quad (3.27)$$

$$\nabla(\varepsilon \nabla V) = -F \sum_{k=1}^4 z_k C_k \quad \text{dans } \Omega, k = 1, \dots, 4, \quad (3.28)$$

$$C_k = C_k^0 \quad \text{sur } \Gamma_g \text{ et } k = 1, \dots, 4, \quad (3.29)$$

$$V = V_d \quad \text{sur } \Gamma_g \text{ et } k = 1, \dots, 4, \quad (3.30)$$

$$F_k \cdot n = L_k \quad \text{sur } \Gamma_b \text{ et } k = 1, \dots, 4, \quad (3.31)$$

$$\nabla V \cdot n = P \quad \text{sur } \Gamma_b \text{ et } k = 1, \dots, 4, \quad (3.32)$$

$$F_k \cdot n = U_k \quad \text{sur } \Gamma_r \text{ et } k = 1, \dots, 4, \quad (3.33)$$

$$\nabla V \cdot n = P \quad \text{sur } \Gamma_r \text{ et } k = 2, \dots, 4, \quad (3.34)$$

où $F_k = D_k \left(\nabla C_k + \frac{C_k}{\alpha_k} \nabla V \right)$. Ici, le coefficient de diffusion de l'ion k est donné par $D_1 = D_{Ca}^{app}$, $D_2 = D_{Na}$, $D_3 = D_K$ et $D_4 = D_A$. Aussi

$$P = -\frac{\epsilon_{mem}}{\epsilon_w d_{mem}} V,$$

et

$$U_k = (a_k (g_{syn}) + d_k (g_{NMDA}(t) s(V)) (V(t) - 0)),$$

où a_k indique la proportion du courant injecté dû au flux de l'ion k à travers les récepteurs AMPA et d_k indique la proportion du courant dû au flux de l'ion k à travers les récepteurs NMDA. Pour notre modèle, nous avons $a_1 = 0.014$, $a_2 = 0.986$, $a_3 = 0$, $a_4 = 0$, $d_1 = 0.1$, $d_2 = 0.9$, $d_3 = 0$ et $d_4 = 0$. La condition frontière de Neumann V_d est pris en fonction du temps (t) tel que décrit à la Section 3.3.2 et C_k^0 est la concentration ionique initiale de l'ion k donnée dans le Tableau 3.1. L'extrusion de calcium à la membrane (qui est à la frontière Γ_b) est donnée comme

$$L_k = b_k \left(-V_{max} \frac{C a^{2+}}{C a^{2+} + K_a} + J_{Leak} \right),$$

où J_{Leak} est donné dans l'équation (3.16). Le facteur b_k indique l'extrusion des ions calciques seulement et donc nous avons $b_k = 1$ pour $k = 1$ et $b_k = 0$ pour $k \neq 1$.

Formulation variationnelle du problème

Les deux premières équations, Équation (3.27) et (3.28) sont respectivement multipliées par les fonctions de test Φ et φ et intégrées sur le domaine Ω :

$$\int_{\Omega} \frac{\partial C_k}{\partial t} \phi \, dx - \int_{\Omega} \nabla F_k \phi \, dx = 0, \quad (3.35)$$

$$\int_{\partial\Omega} \nabla(\varepsilon \nabla V) \varphi \, dx + F \sum_{k=1}^4 \int_{\Omega} z_k C_k \varphi \, dx = 0. \quad (3.36)$$

En appliquant l'intégration par parties sur le domaine Ω , nous avons

$$\int_{\Omega} \frac{\partial C_k}{\partial t} \phi dx + \int_{\partial\Omega} (F_k \cdot n) \phi ds - \int_{\Omega} F_k \nabla \phi dx = 0, \quad (3.37)$$

$$\int_{\partial\Omega} (\varepsilon \nabla V \cdot n) \varphi ds - \int_{\Omega} (\varepsilon \nabla V) \cdot \nabla \varphi dx + F \sum_{k=1}^4 \int_{\Omega} z_k C_k \varphi dx = 0. \quad (3.38)$$

Les espaces fonctionnels des concentrations ioniques et du potentiel électrique sont représentés par \mathbf{C} et \mathbf{P} respectivement comme :

$$\mathbf{C} = \left\{ \phi \in H^1(\Omega), \phi = 0 \text{ sur } \Gamma_g \right\},$$

$$\mathbf{P} = \left\{ \varphi \in H^1(\Omega), \varphi = 0 \text{ sur } \Gamma_g \right\}.$$

Par conséquent, nous recherchons $C_k \in H^1(\Omega)$ de telle sorte que $C_k - C_k^0 \in \mathbf{C}$ pour $k = 1, \dots, 4$ et aussi $V \in H^1(\Omega)$ de telle sorte que $V - V_d \in \mathbf{P}$. Nous obtenons donc la formulation faible :

$$\int_{\Omega} \frac{\partial C_k}{\partial t} \phi dx + \int_{\Gamma_r} U_k \phi ds + \int_{\Gamma_b} L_k \phi ds - \int_{\Omega} F_k \nabla \phi dx = 0, \quad (3.39)$$

$$\int_{\Gamma_b \cup \Gamma_r} (\varepsilon P) \varphi ds - \int_{\Omega} (\varepsilon \nabla V) \cdot \nabla \varphi dx + F \sum_{k=1}^4 \int_{\Omega} z_k C_k \varphi dx = 0. \quad (3.40)$$

Approximation d'éléments finis et discrétisation en temps

Le domaine (Ω) est divisé en plusieurs éléments (maillage) $\mathbf{T} : \{G\}$ d'éléments tétraédrique G . Nous représentons les fonctions inconnues C_k et V et les fonctions de test Φ et φ par un polynôme par sur chaque élément de maillage. Les espaces d'approximation finie \mathbf{H} et \mathbf{V} des polynômes par morceaux de degrés n et m respectivement sont considérées sur le maillage généré \mathbf{T} :

$$\mathbf{H} = \left\{ \phi \in H_n^1(G), \phi = 0 \text{ sur } \Gamma_g \right\},$$

$$\mathbf{V} = \left\{ \varphi \in H_m^1(G), \varphi = 0 \text{ sur } \Gamma_g \right\}.$$

Nous cherchons donc $C_k \in H_n^1$ de telle sorte que $C_k - C_k^0 \in \mathbf{C}$ pour tous $k = 1, \dots, 4$ et $V \in H_m^1$ tels que $V - V_d \in \mathbf{V}$ tels que :

$$\int_{\Omega} \frac{\partial C_k}{\partial t} \phi dx + \int_{\Gamma_r} U_k \phi ds + \int_{\Gamma_b} L_k \phi ds - \int_{\Omega} F_k \nabla \phi dx = 0,$$

$$\int_{\Gamma_b \cup \Gamma_r} (\varepsilon P) \varphi ds - \int_{\Omega} (\varepsilon \nabla V) \cdot \nabla \varphi dx + F \sum_{k=1}^4 \int_{\Omega} z_k C_k \varphi dx = 0.$$

Pour discretiser le membre de gauche de l'Équation (3.39), nous employons la méthode de formule de différence arrière (BDF) également connue sous le nom du schéma de pas de

temps de Gear. Il s'agit d'une formule implicite de deuxième ordre de différence arrière, voir Appendice A.1.

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \frac{1}{\Delta t_r} \left(\frac{3}{2} C_k^{r+1} - 2C_k^r + \frac{1}{2} C_k^{r-1} \right) \phi dx + \int_{\Gamma_r} U_k \phi ds + \int_{\Gamma_b} L_k \phi ds \\ + \int_{\Omega} D_k \nabla C_k^{r+1} \nabla \phi dx + \int_{\Omega} \frac{D_k}{\alpha_k} C_k^{r+1} \nabla V^{r+1} \nabla \phi dx = 0, \end{aligned} \quad (3.41)$$

$$\int_{\Gamma_b \cup \Gamma_r} \varepsilon P \varphi ds - \int_{\Omega} \varepsilon \nabla V^{r+1} \cdot \nabla \varphi dx + F \sum_{k=1}^3 \int_{\Omega} z_k C_k^{r+1} \varphi dx = 0, \quad (3.42)$$

où le coefficient de diffusion du calcium (c'est-à-dire à $k = 1$) est donné par $D_{Ca}^{app} = \left[1 + \frac{K_m B_T}{(K_m + C_1)^2} \right]^{-1} D_{Ca}$ et l'extrusion de calcium (qui est à $k = 1$) est prise au pas de temps précédent comme

$$L_1 = -V_{max} \frac{C_1^r}{C_1^r + K_a} + J_{Leak}.$$

Formulation de variation élémentaire

La formulation de variation élémentaire est obtenue en intégrant sur un élément K . Nous obtenons ainsi

$$\begin{aligned} \int_K \frac{1}{\Delta t_r} \left(\frac{3}{2} C_k^{r+1} - 2C_k^r + \frac{1}{2} C_k^{r-1} \right) \phi dx + \int_K D_k \nabla C_k^{r+1} \cdot \nabla \phi dx \\ + \int_K \frac{D_k}{\alpha_k} C_k^{r+1} \nabla V^{r+1} \cdot \nabla \phi dx = - \int_{\partial K \cap \Gamma_r} U_k \phi ds - \int_{\partial K \cap \Gamma_b} L_k \phi ds, \end{aligned} \quad (3.43)$$

$$F \sum_{k=1}^4 \int_K z_k C_k^{r+1} \varphi dx - \int_K \varepsilon \nabla V^{r+1} \cdot \nabla \varphi dx = - \int_{\partial K \cap (\Gamma_b \cup \Gamma_r)} \varepsilon P \varphi ds. \quad (3.44)$$

La méthode Ritz est appliquée sur chaque élément fixe K

$$C_k |_{K \simeq} C_k^K = \sum_{i=1}^{n_d^K} C_{k,i}^K N_i^K,$$

$$V |_{K \simeq} V^K = \sum_{i=1}^{n_d^K} V_i^K M_i^K,$$

où N_i^K et M_i^K sont les fonctions d'interpolation sur l'élément K pour $i = 1, 2, \dots, n_d$. Substituant les deux équations ci-dessus dans les Équations (3.43) et (3.44) et en prenant successi-

vement $\Phi = \phi_i^K$ et $\varphi = \varphi_i^K$, nous obtenons

$$\begin{aligned}
& \sum_{i=1}^{n_d^K} C_k^{r+1,K} \int_K \left[\left(\frac{1}{\Delta t_r} \frac{3}{2} \right) N_i^K \phi_i^K + D_k \nabla N_i^K \nabla \phi_i^K \right] dx \\
& + \sum_{i=1}^{n_d^K} V_i^{r+1,K} \int_K \frac{D_k}{\alpha_k} \left(C_k^{r+1} N_i^K \right) \nabla M_i^K \nabla \phi_i^K dx = \\
& - \sum_{i=1}^{n_d^K} C_{k,i}^{r-1,K} \int_K \frac{1}{2} N_i^K \phi_i^K dx + \\
& \sum_{i=1}^{n_d^K} C_{k,i}^{r,K} \int_K 2 N_i^K \phi_i^K dx - \int_{\partial K \cap \Gamma_r} U_k \phi ds - \int_{\partial K \cap \Gamma_b} L_k \phi ds, \\
& F \sum_{i=1}^{n_d^K} \sum_{k=1}^3 C_{k,i}^{r+1,K} \int_K z_k N_i^K \varphi_i^K dx - \sum_{i=1}^{n_d^K} V_i^{r+1,K} \int_K \varepsilon \nabla M_i^K \cdot \nabla \varphi_i^K dx = \\
& - \sum_{i=1}^{n_d^K} \int_{\partial K \cap (\Gamma_b \cup \Gamma_r)} \varepsilon P \varphi_i^K ds.
\end{aligned} \tag{3.45}$$

$$\begin{aligned}
& \sum_{i=1}^{n_d^K} C_{k,i}^{r,K} \int_K 2 N_i^K \phi_i^K dx - \int_{\partial K \cap \Gamma_r} U_k \phi ds - \int_{\partial K \cap \Gamma_b} L_k \phi ds, \\
& F \sum_{i=1}^{n_d^K} \sum_{k=1}^3 C_{k,i}^{r+1,K} \int_K z_k N_i^K \varphi_i^K dx - \sum_{i=1}^{n_d^K} V_i^{r+1,K} \int_K \varepsilon \nabla M_i^K \cdot \nabla \varphi_i^K dx = \\
& - \sum_{i=1}^{n_d^K} \int_{\partial K \cap (\Gamma_b \cup \Gamma_r)} \varepsilon P \varphi_i^K ds.
\end{aligned} \tag{3.46}$$

Nous obtenons ainsi le système élémentaire

$$\begin{pmatrix} A_{11}^K & A_{12}^K (C_k^{r+1,K}) \\ A_{21}^K & A_{22}^K \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta C_k^{r+1,K} \\ \delta V^{r+1,K} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_1^K \\ F_2^K \end{pmatrix}. \tag{3.47}$$

Nous obtenons enfin un système algébrique non-linéaire puisque nous avons un terme de couplage dans le système (3.47) ci-dessus

$$A(U^{r+1,K}) U^{r+1,K} = F(U^{r+1,K}).$$

Une méthode de Newton-Raphson est employée pour résoudre le problème à l'étape de temps $r + 1$. Les calculs numériques ont été mis en œuvre à l'aide de la bibliothèque d'éléments finis MEF++ Software (version 5) développée au laboratoire du GIREF (Département des Mathématiques et des Statistiques, Université Laval).

Chapitre 4

Résultats et discussion

4.1 L'impact de la géométrie sur la signalisation calcique

La géométrie de l'épine dendritique change grandement durant le développement et durant l'apprentissage. Les changements dans les formes des épines sont corrélés avec la mémoire. Une question importante est de savoir comment la géométrie de l'épine est corrélée avec sa fonction. Comme première étape pour étudier cette question, nous avons examiné comment le volume de la tête de l'épine, la longueur du cou de l'épine et le rayon du cou de l'épine affectent la concentration maximale de calcium dans l'épine, l'afflux de calcium total ainsi que le cours temporel de la dynamique calcique. Dans nos simulations, l'entrée de calcium est due à l'ouverture des canaux synaptiques situés à la tête de l'épine.

4.1.1 L'impact du diamètre du cou de l'épine sur la signalisation calcique

Le décours temporel simulé de la concentration Ca^{2+} pour une durée de $100ms$ à partir d'une concentration initiale de calcium de $0,0001mM$ est montré dans la Figure 4.2. Le graphique de gauche dans la Figure 4.2 montre le cours temporel de la concentration d'ions calciques pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épines pris au point indiqué à la Figure 4.1. Le rayon de la tête de l'épine égal à $0,5\mu m$ et la longueur du cou de l'épine est égale à $1,5\mu m$ dans tous les cas considérés dans cette section. On peut voir que la morphologie du cou de l'épine a un effet sur la dynamique calcique dans les épines. On voit que les épines avec un rayon de cou plus petit présentent une décroissance lente après que le calcium ait atteint sa concentration maximale tandis que les épines avec un rayon du cou plus grand montrent une décroissance plus rapide de la concentration calcique. Le graphique de droite dans la Figure 4.2 montre la concentration maximale en calcium pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine. On voit que les épines avec un cou de rayon plus grand ont une concentration maximale de calcium inférieure comparativement aux épines avec un cou de rayon plus grand.

Le graphe à gauche de la Figure 4.3 montre le décours temporel de la concentration de calcium

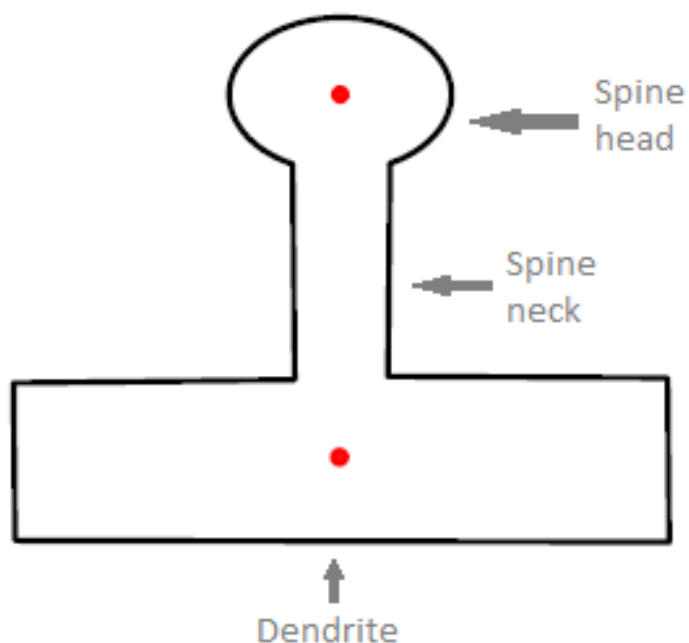


FIGURE 4.1 – Le point sur la tête de l'épine et dans le dendrite en rouge où les données sont prises pour l'analyse.

mesurée à un point de la dendrite (les données sont prises au point du dendrite indiqué à la Figure 4.1). On voit que la concentration d'ions calciques atteint son maximum plus rapidement dans les épines avec un cou de grand rayon plus grand. En outre, la décroissance de la concentration d'ion calcique dans la dendrite est plus rapide lorsque les épines ont un cou de rayon plus grand. Le graphique de droite dans la Figure 4.3 montre la concentration maximale de calcium dans la dendrite pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine. Les épines avec un cou de rayon plus grand ont une concentration maximale en calcium supérieure à celle des épines avec un cou de rayon plus petit.

4.1.2 L'impact de la longueur du cou de l'épine sur la signalisation calcique

Le graphique à gauche de la Figure 4.4 montre le décours temporel de la concentration d'ions calciques pour différentes longueurs du cou de l'épine au point de la tête de l'épine illustré dans la Figure 4.1. Le rayon de la tête de l'épine et de la zone synaptique sont égaux à $0,5\mu m$ et $0,25\mu m$ respectivement. Aussi le rayon du cou de l'épine est égal à $0,07\mu m$ dans tous les

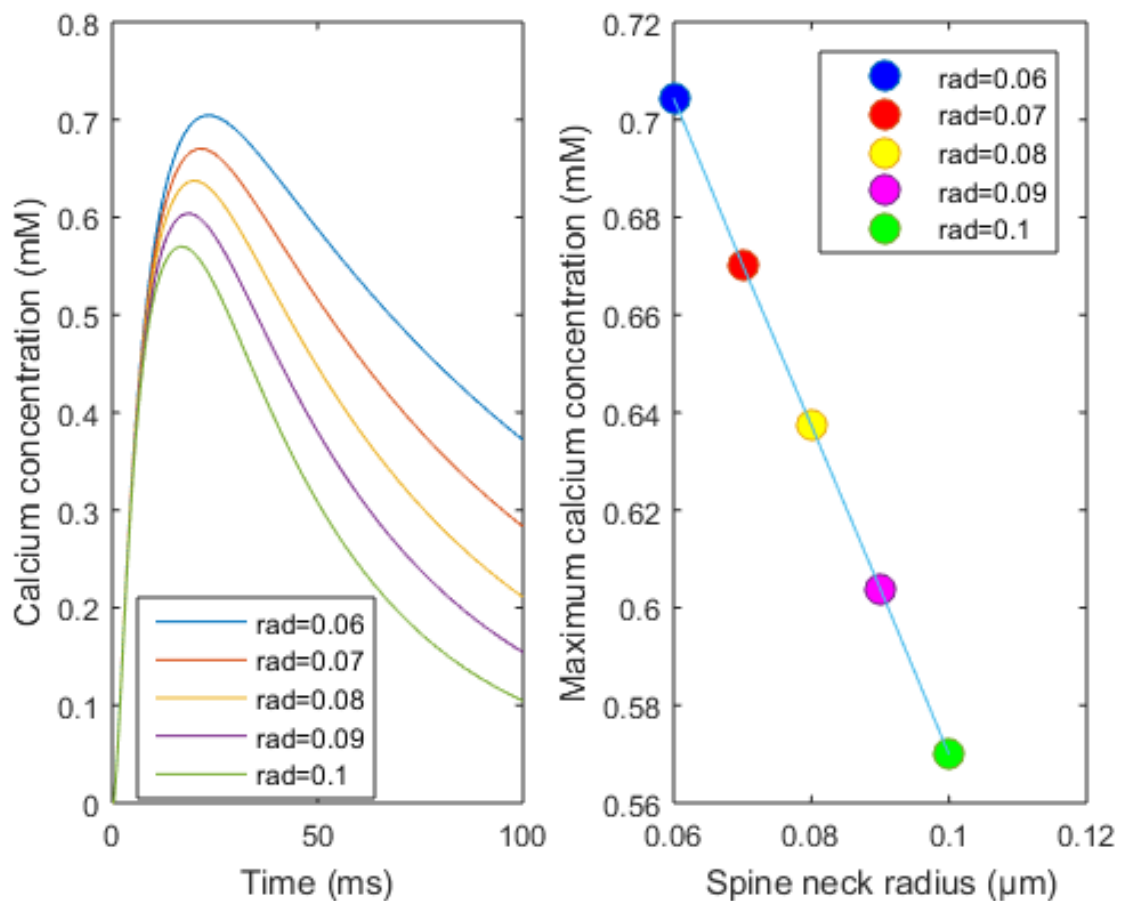


FIGURE 4.2 – Le graphique sur la gauche décrit le déroulement temporel de la concentration de calcium dans la tête de l'épine pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine (en μm) tandis que le graphique sur la droite décrit le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de calcium dans la tête de l'épine pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine (en μm) à partir de $0,06 \mu m$ à $0,1 \mu m$.

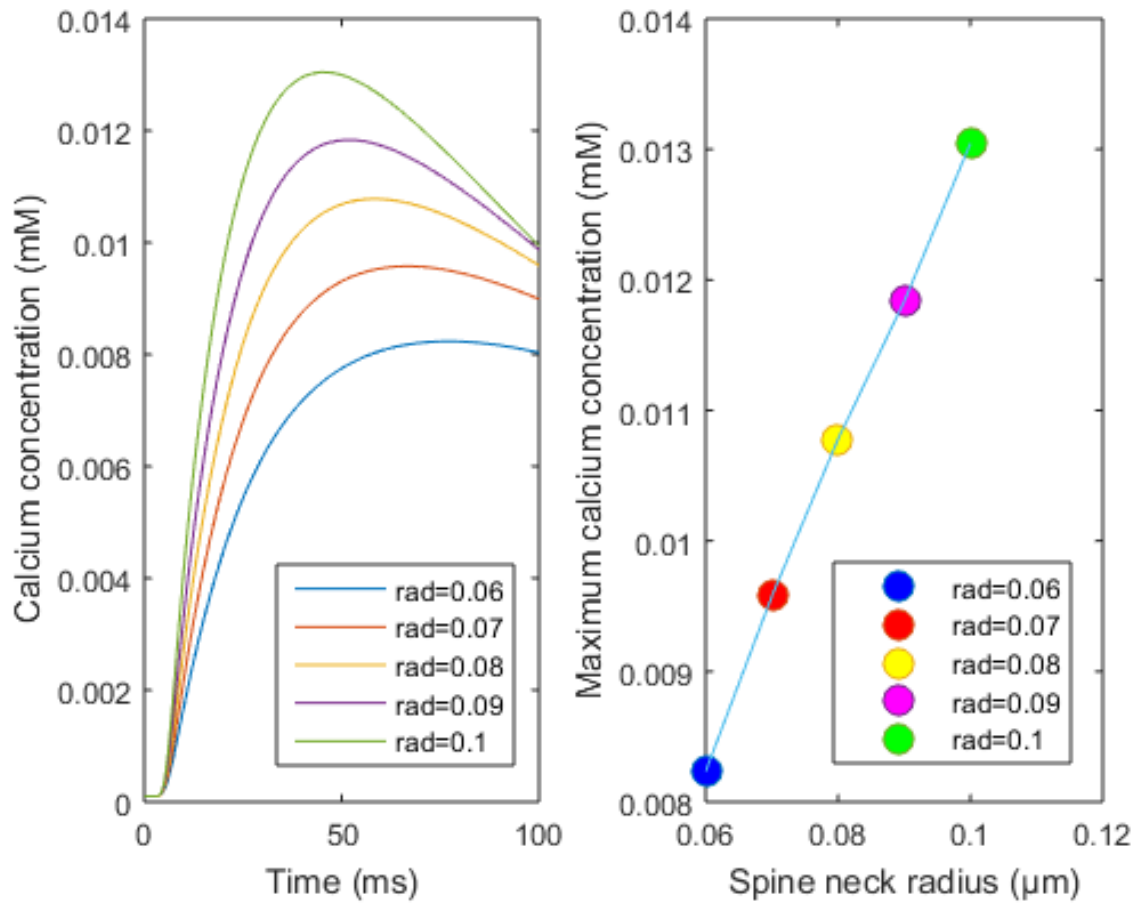


FIGURE 4.3 – Le graphique sur la gauche décrit l'évolution de la concentration de calcium en fonction du temps dans la dendrite pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine (en μm) tandis que le graphique sur la droite décrit le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de calcium dans la dendrite pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine (en μm) à partir de $0,06 \mu m$ à $0,1 \mu m$.

cas considérés dans cette section. On peut voir que la morphologie du cou de l'épine a un effet sur la dynamique calcique dans l'épine dendritique. Les épines avec une longueur de cou plus courte montrent une décroissance rapide de la concentration calcique après que celle-ci ait atteint sa valeur maximale tandis que les épines avec une longueur de cou plus grande montre une décroissance plus lente de la concentration calcique. Le graphique de droite de la Figure 4.4 montre la concentration maximale de calcium pour différentes longueurs du cou de l'épine. On voit que l'amplitude de la concentration d'ions calciques à la tête de l'épine est directement reliée à la longueur du cou de l'épine.

Dans la dendrite, le graphe à gauche de la Figure 4.5 montre le décours temporel de la concentration de calcium mesurée à un point sur le dendrite (données prises à un point sur le dendrite comme indiqué dans la Figure 4.1). On voit que la concentration d'ions calciques atteint son maximum plus rapidement dans les épines avec une longueur de cou courte. En outre, la décroissance de la concentration calcique dans la dendrite est plus rapide dans les épines avec une longueur de cou plus courte. Le graphique à la droite de la Figure 4.5 montre la concentration maximale de calcium dans la dendrite pour différentes longueur du cou de l'épine. On observe que l'amplitude de la concentration d'ions calciques dans la dendrite est inversement relié à la longueur du cou de l'épine.

4.1.3 L'impact du volume de la tête de l'épine sur la signalisation calcique

Le graphique de gauche dans la Figure 4.6 montre le décours temporel de la concentration d'ions calciques pour différentes valeurs du rayon de la tête de l'épine, au point de la tête de l'épine illustré dans la Figure 4.1. Le rayon de la zone synaptique à la tête de l'épine est égale à $0,25\mu m$. Le rayon du cou et la longueur du cou de l'épine sont égaux à $0,07\mu m$ et $1,5\mu m$ respectivement dans tous les cas considérés dans cette section. On peut voir que la morphologie de la tête de l'épine a un effet sur la dynamique calcique. Les épines avec un petit rayon de tête montrent une décroissance rapide de la concentration calcique après que celle-ci ait atteint sa valeur maximale tandis que les épines avec une tête de rayon plus grand montrent une décroissance plus lente de la concentration calcique. Le graphique de droite dans la Figure 4.6 indique le moment auquel la concentration maximale en calcium est atteinte pour différents rayons de la tête de l'épine. On voit que l'amplitude de la concentration d'ions calciques à la tête de l'épine est inversement proportionnelle au rayon de la tête de l'épine.

Le graphe à gauche de la Figure 4.7 montre le décours temporel de la concentration de calcium au point de la dendrite indiqué dans la Figure 4.1. On voit que la concentration d'ions calciques atteint sa valeur maximale plus rapidement dans les épines avec une tête de petit rayon. En outre, la décroissance de la concentration de calcium dans la dendrite est plus rapide dans les épines avec une tête de petit rayon. Le graphique de droite de la Figure 4.7 montre la concentration maximale d'ions calciques atteinte dans la dendrite pour différents rayons de la tête de l'épine. Nous observons que l'amplitude de la concentration d'ions calciques dans la

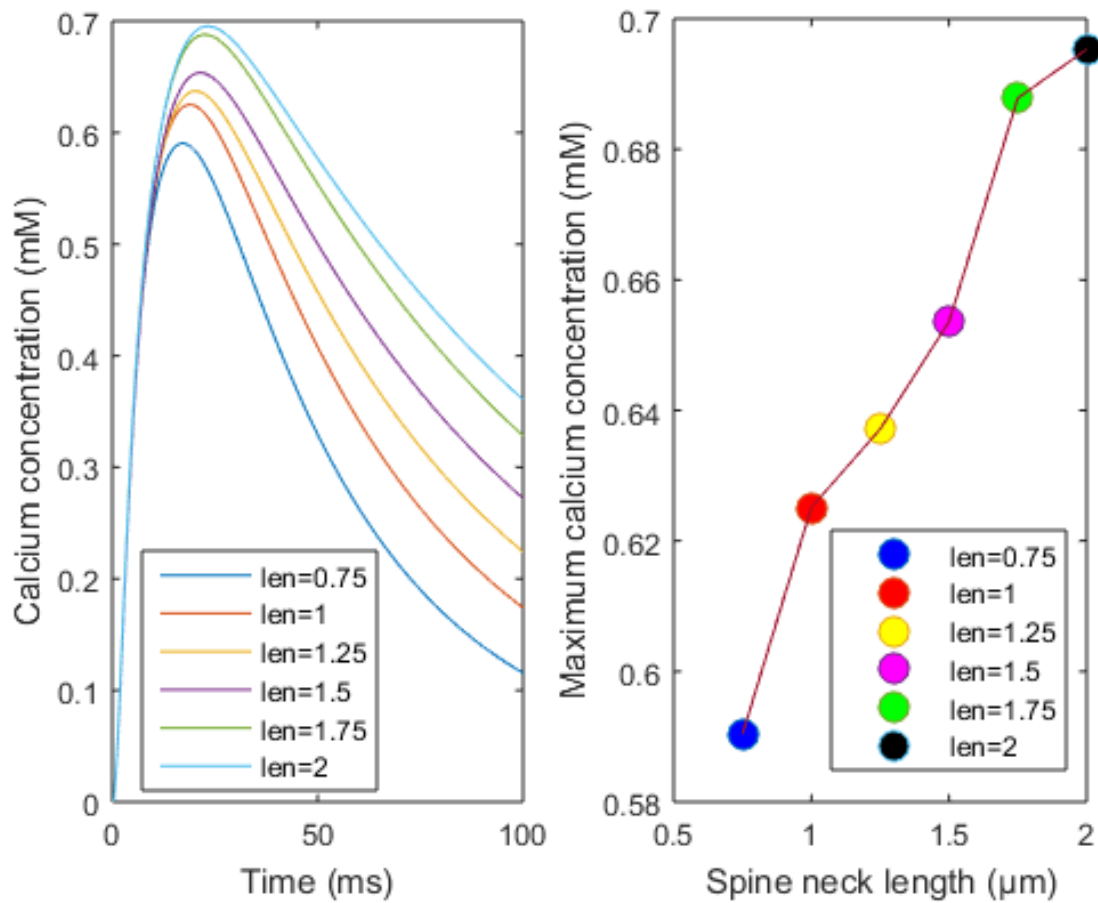


FIGURE 4.4 – Le graphique de gauche montre l'évolution de la concentration de calcium en fonction du temps dans la tête de l'épine pour différentes valeurs de la longueur du cou de l'épine (en μm) tandis que le graphique de droite décrit le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de calcium dans la tête de l'épine pour différentes longueurs du cou de l'épine (en μm) à partir de $0,75 \mu m$ à $2 \mu m$.

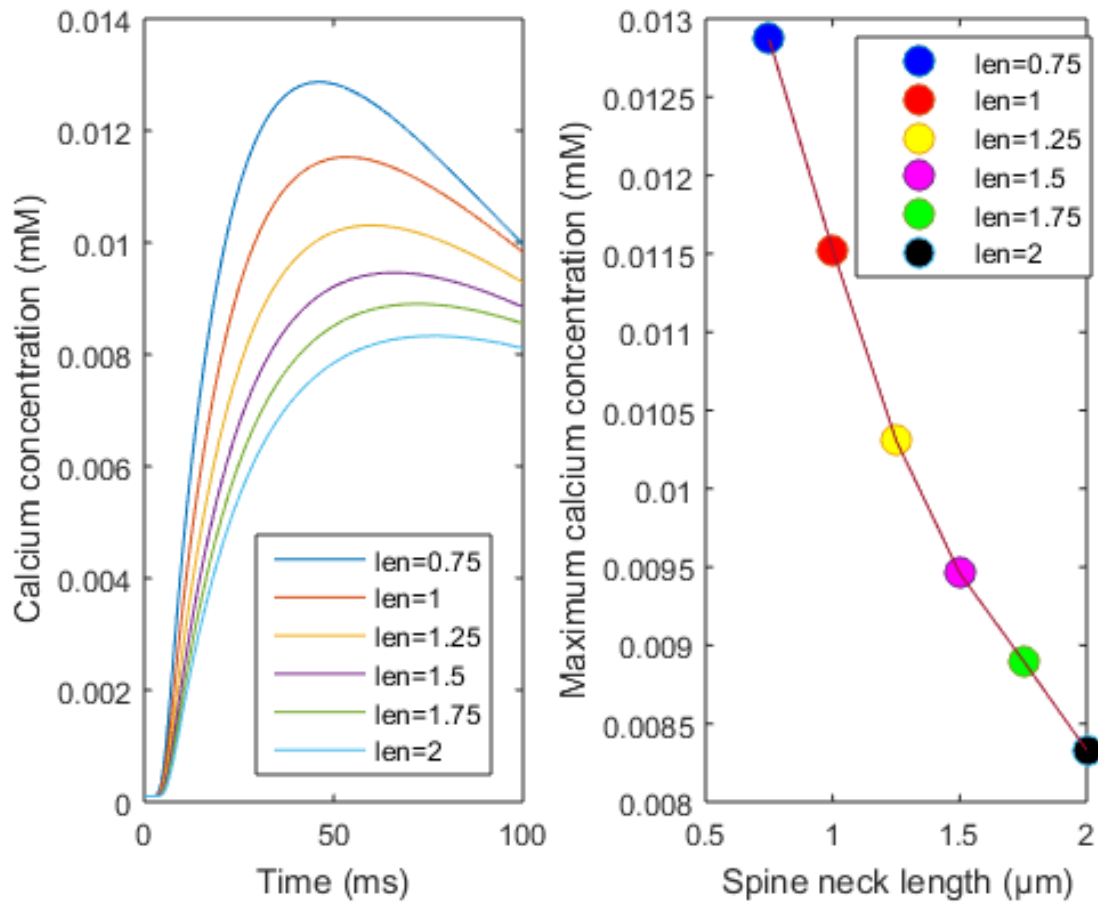


FIGURE 4.5 – Le graphique de gauche montre l'évolution de la concentration de calcium en fonction du temps dans la dendrite pour différentes valeurs de la longueur du cou de l'épine (en μm) tandis que le graphique sur de droite décrit le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de calcium dans la dendrite pour différentes longueurs du cou de l'épine (en μm) à partir de $0,75 \mu m$ à $2 \mu m$.

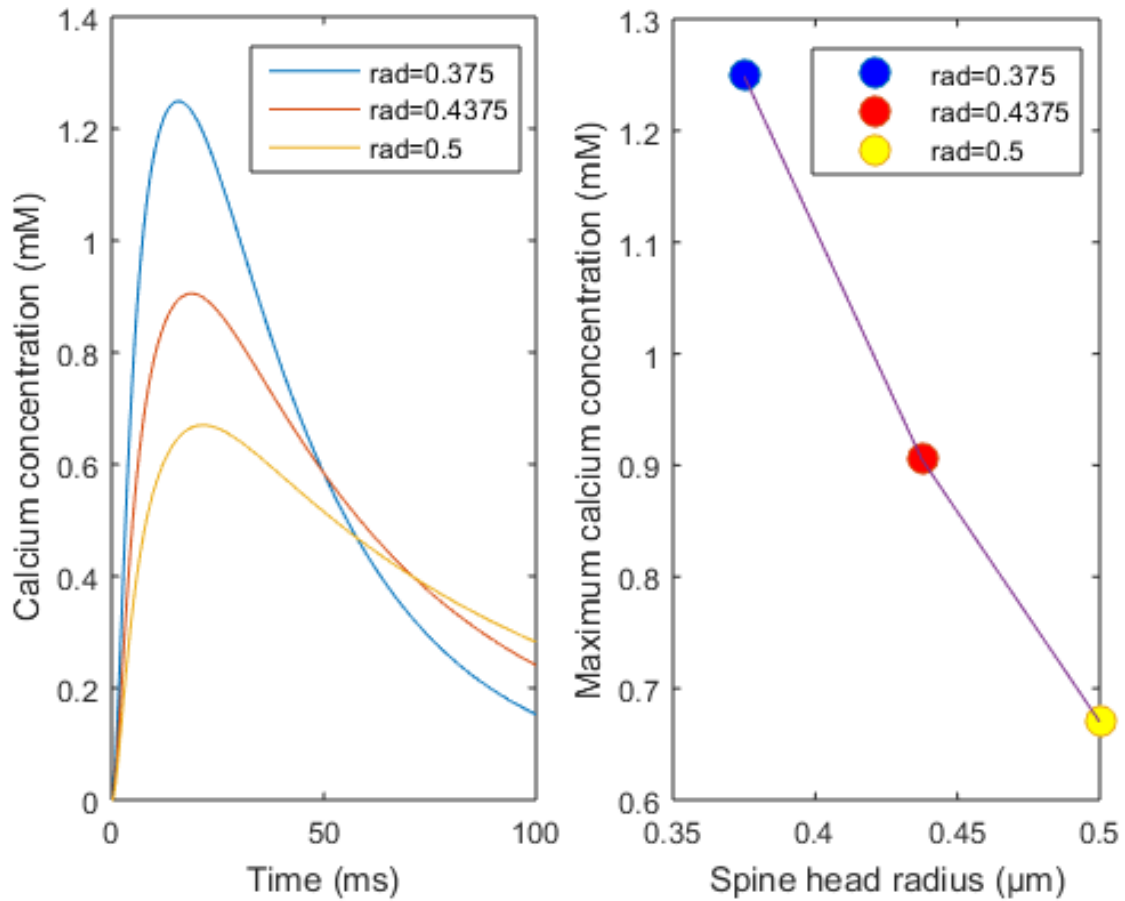


FIGURE 4.6 – Le graphique sur la gauche décrit l'évolution de la concentration de calcium en fonction du temps dans la tête de l'épine pour différentes valeurs du rayon de la tête de l'épine (en μm) tandis que le graphique de droite décrit le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de calcium dans la tête de l'épine pour différentes valeurs du rayon de la tête de l'épine (en μm) à partir de $0,375 \mu m$ à $0,5 \mu m$.

dendrite est inversement proportionnelle au rayon de la tête de l'épine.

4.2 L'impact de la géométrie sur la signalisation électrique

Pour tester l'impact de la géométrie de l'épine dendritique sur la signalisation électrique, nous avons enregistré des données de notre simulation à un point de la tête de l'épine et dans la section dendritique à laquelle est attachée l'épine. À partir d'un potentiel électrique de repos de $-65 mV$, nous testons notre modèle qui tient compte du courant ionique, de la mise en tampon calcique dans les épines dendritiques et de l'extrusion de calcium à la membrane entière de l'épine dendritique, sauf à la zone synaptique.

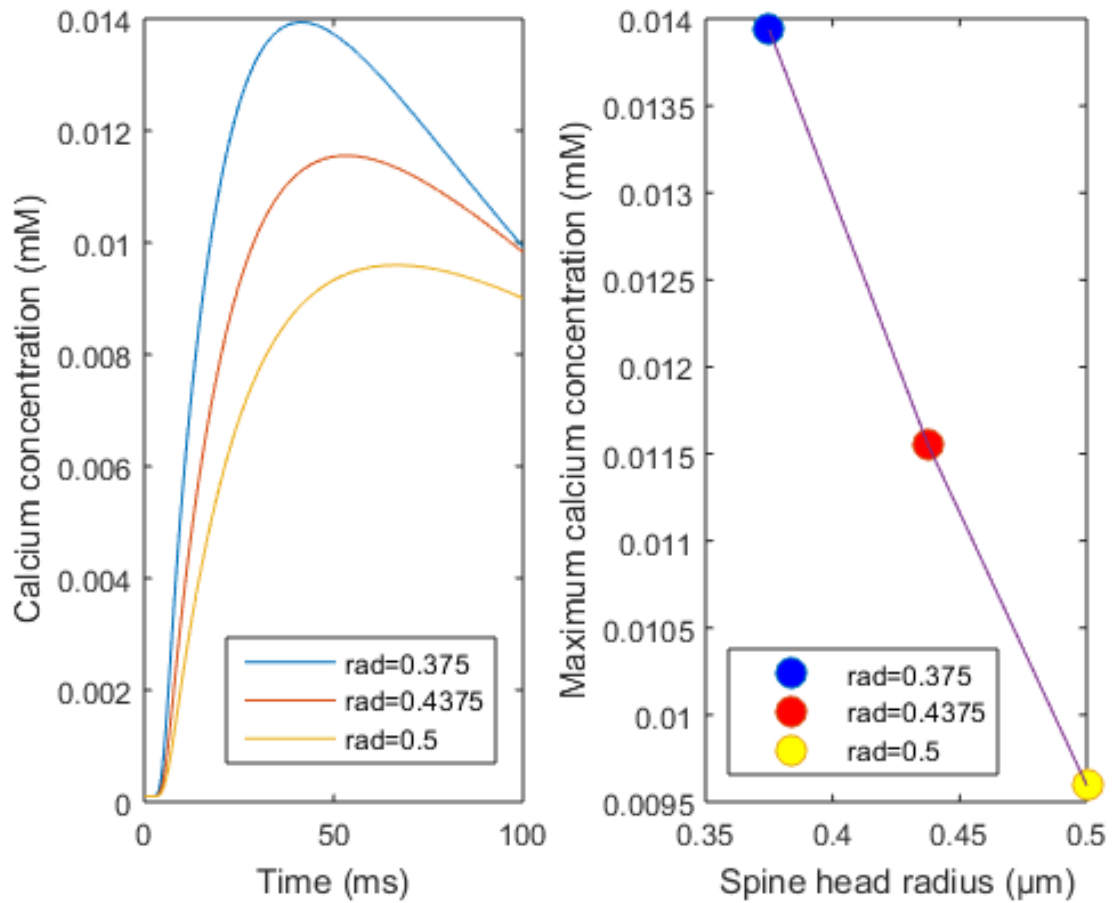


FIGURE 4.7 – Le graphique de gauche décrit l'évolution de la concentration de calcium en fonction du temps dans la dendrite pour différentes valeurs du rayon de la tête de l'épine (en μm) tandis que le graphique de droite décrit le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de calcium dans la dendrite pour différents rayons de la tête de l'épine (en μm) à partir de $0,375 \mu m$ à $0,5 \mu m$.

4.2.1 L'impact du volume de la tête de l'épine sur la signalisation électrique

Les décours temporels du potentiel électrique à un point de la tête (voir Figure 4.1) de l'épine pour différents rayons de tête sont illustrés dans le graphique de gauche dans la Figure 4.8. Les courbes semblent être superposées, sauf près du moment auquel survient la dépolarisation maximale. Dans la même figure, le graphique sur la droite décrit le potentiel électrique maximum obtenu pour différentes valeurs du rayon de la tête de l'épine. On observe que l'amplitude des potentiels électriques enregistrés à la tête de l'épine est inversement reliée au rayon de la tête de l'épine.

Le graphique de gauche de la Figure 4.9 montre le décours temporel du potentiel électrique mesuré dans la dendrite au point indiqué dans la Figure 4.1. On voit dans ce graphique que les valeurs du potentiel électrique sont presque entièrement superposées. Aussi, dans le graphique de droite de la Figure 4.9, on observe que l'amplitude de la dépolarisation électrique enregistré dans la dendrite est inversement reliée au rayon de la tête de l'épine.

4.2.2 L'impact de la longueur du cou de l'épine sur la signalisation électrique

Les décours temporels du potentiel électrique à un point de la tête de l'épine (voir Figure 4.1) pour des cous de différentes longueurs sont illustrés dans le graphique de gauche de la Figure 4.10. Dans la même figure, le graphique de droite décrit le potentiel électrique maximum obtenu pour différentes longueurs du cou de l'épine. On observe que l'amplitude des potentiels électriques enregistrés à la tête de l'épine est directement proportionnelle à la longueur du cou de l'épine.

Pour ce qui est de la dendrite, nous prenons des données au point indiqué à la Figure 4.1. On voit dans le graphique de gauche de la Figure 4.11 que les décours temporels du potentiel électrique sont presque entièrement superposés. Aussi, dans le graphique de droite de la Figure 4.11, on observe que l'amplitude de la dépolarisation électrique enregistrée dans la dendrite est inversement reliée à la longueur du cou de l'épine.

4.2.3 L'impact du diamètre du cou de l'épine sur la signalisation électrique

Les décours temporels du potentiel électrique à un point dans la tête de l'épine (voir Figure 4.1) pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine sont illustrés dans le graphique de gauche dans la Figure 4.12. Dans la même figure, le graphique de droite décrit le potentiel électrique maximum obtenu pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine. On observe que l'amplitude des potentiels électriques enregistrés dans la tête de l'épine est directement reliée au rayon du cou de l'épine.

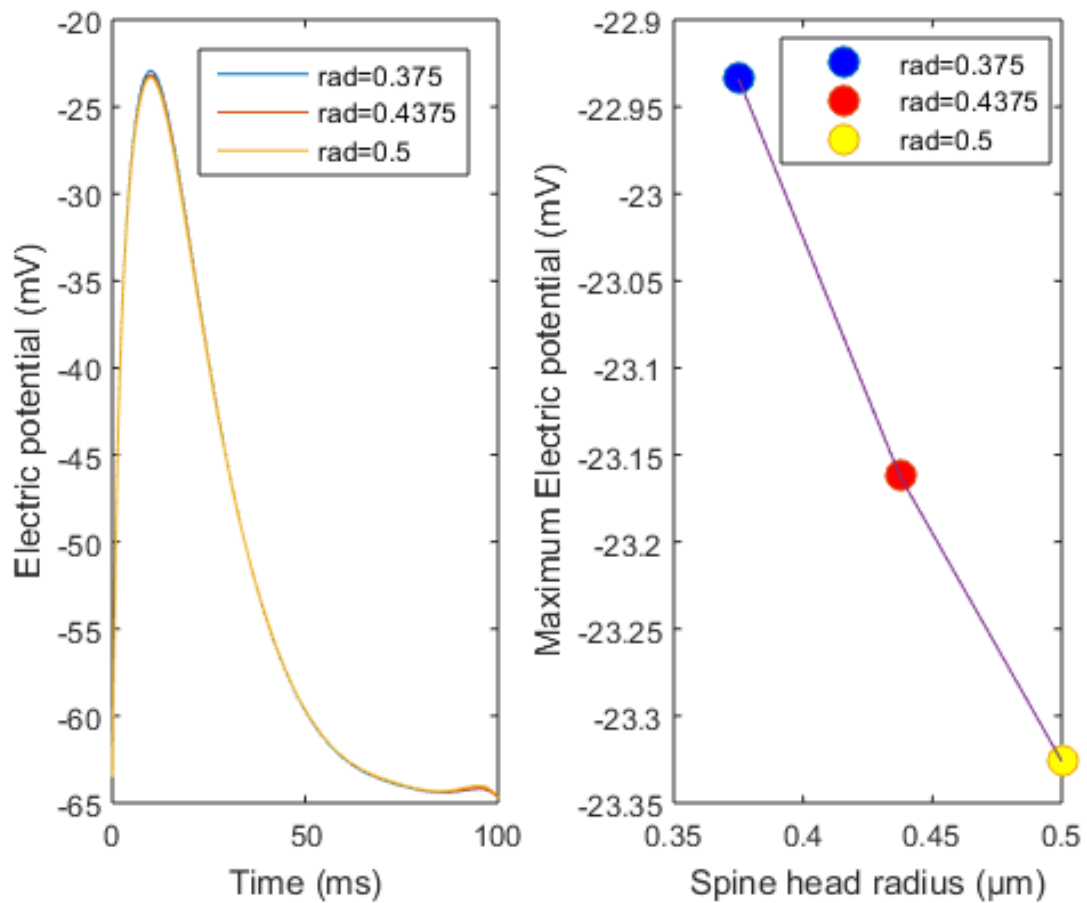


FIGURE 4.8 – Le graphique de gauche décrit le déroulement temporel du potentiel électrique à la tête de l'épine pour différentes valeurs du rayon de la tête de l'épine (en μm) tandis que le graphique de droite décrit le temps nécessaire pour atteindre le potentiel électrique maximum à la tête de l'épine pour différentes valeurs du rayon de la tête de l'épine (en μm) allant de $0,375 \mu m$ à $0,5 \mu m$.

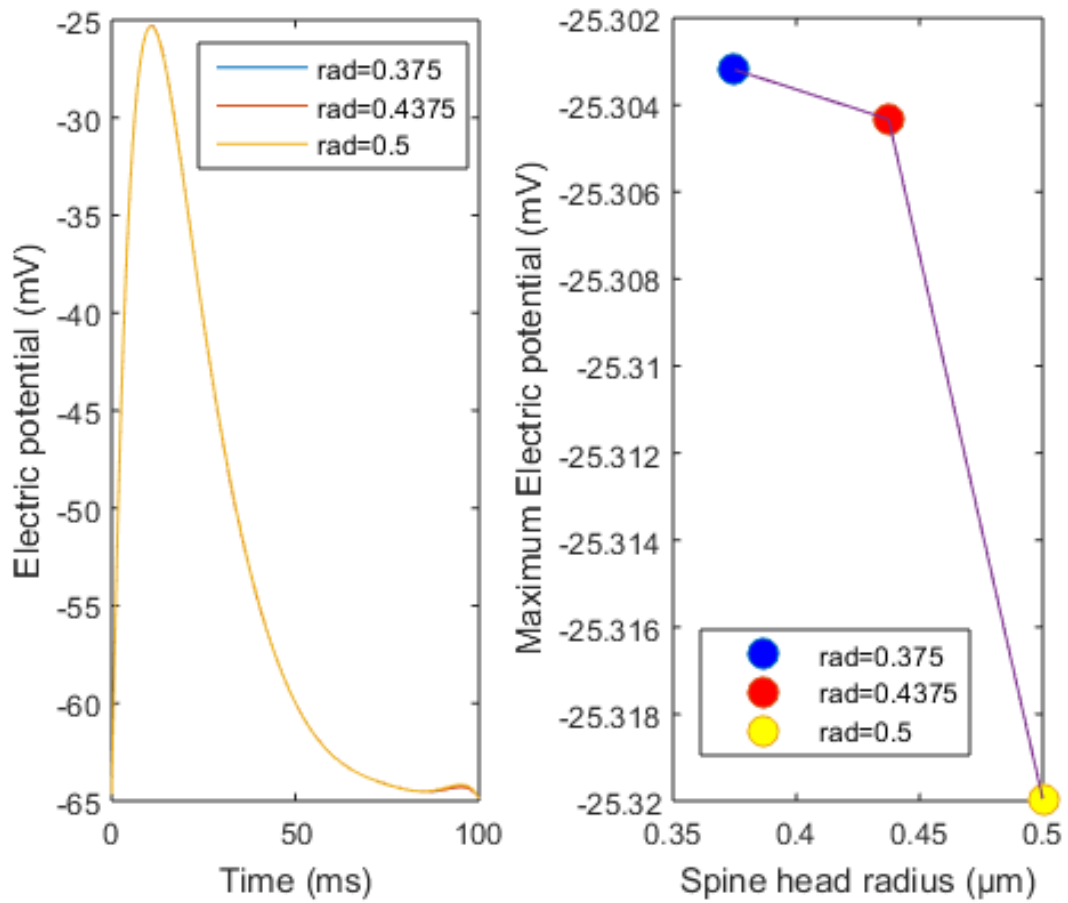


FIGURE 4.9 – Le graphique de gauche montre le déroulé temporel du potentiel électrique dans la dendrite pour différentes valeurs du rayon de la tête de l'épine (en μm) tandis que le graphique de droite décrit le temps nécessaire pour atteindre le maximum du potentiel électrique dans la dendrite pour différentes valeurs du rayon de la tête de l'épine (en μm) allant de $0,375 \mu m$ à $0,5 \mu m$.

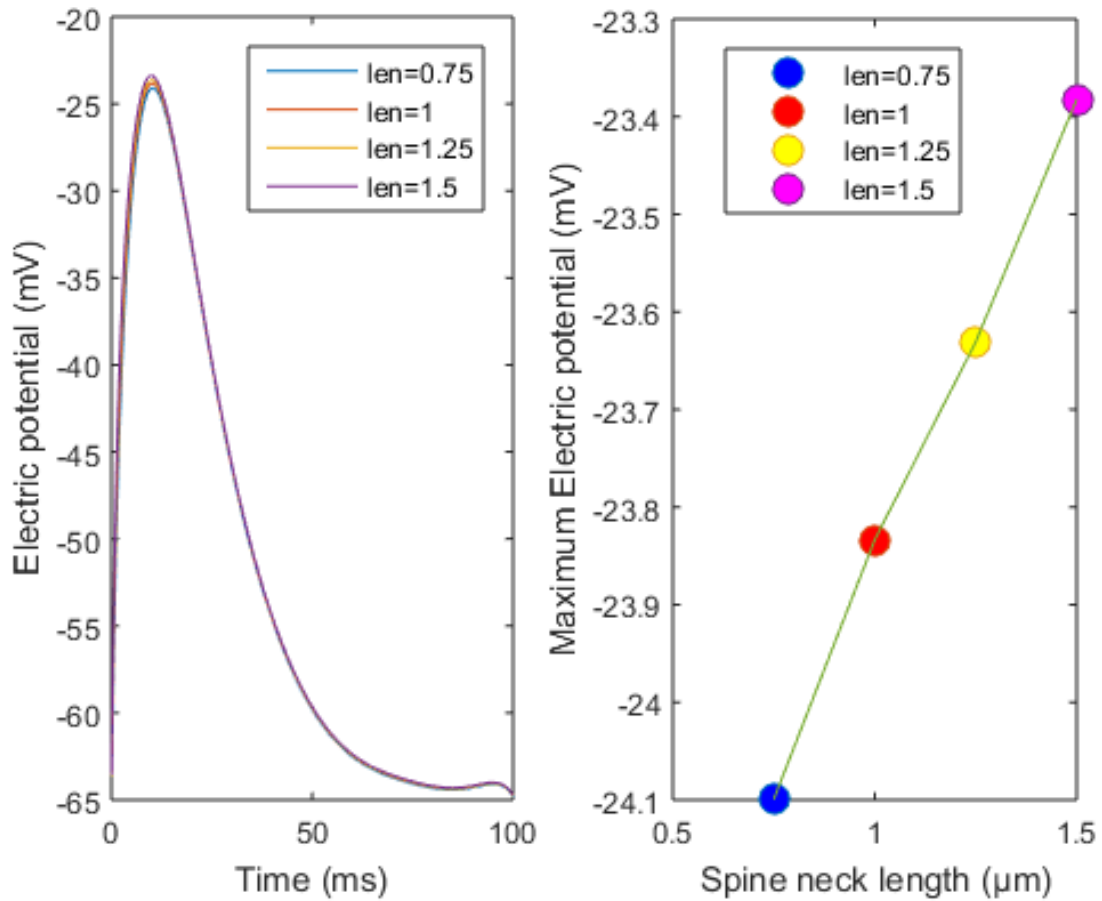


FIGURE 4.10 – Le graphique de gauche décrit le déroulement temporel du potentiel électrique à la tête de l'épine pour différentes longueurs du cou de l'épine (en μm) tandis que le graphique de droite décrit le temps nécessaire pour atteindre le potentiel électrique maximum à la tête de l'épine pour différentes longueurs du cou de l'épine (en μm) allant de $0,75 \mu m$ à $1,5 \mu m$.

Pour ce qui est de la dendrite, nous prenons les données au point indiqué dans la Figure 4.1. Nous voyons dans le graphique de gauche dans la Figure 4.13 que les déroulements temporels du potentiel électrique sont presque entièrement superposés, sauf près du moment auquel la dépolarisation maximale est atteinte. Aussi, dans le graphique de droite de la Figure 4.11, on observe que l'amplitude du potentiel électrique enregistré dans la dendrite est directement reliée au rayon du cou de l'épine.

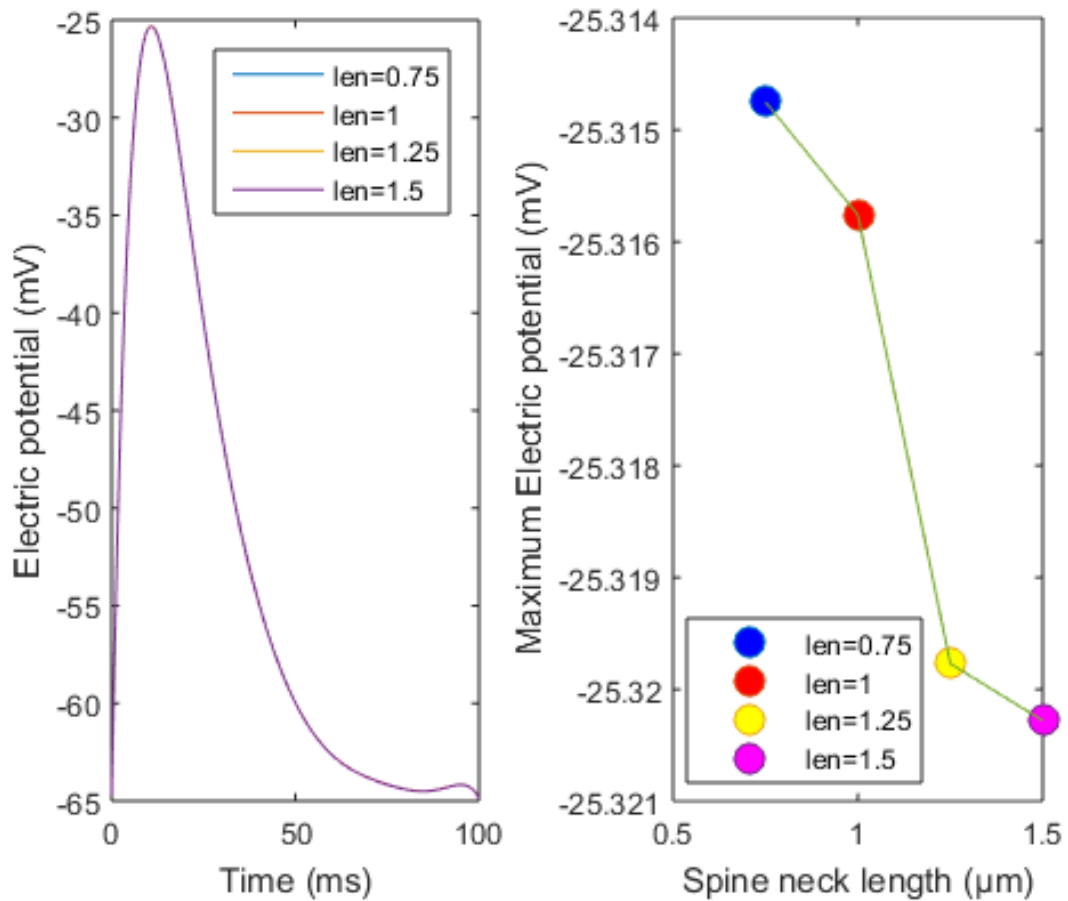


FIGURE 4.11 – Le graphique de gauche décrit le déroulement temporel du potentiel électrique dans la dendrite pour différentes valeurs de la longueur du cou de l'épine (en μm) tandis que le graphique de droite décrit le temps nécessaire pour atteindre le potentiel électrique maximal dans la dendrite pour différentes longueurs du cou de l'épine (en μ, m) allant de $0,75 \mu m$ à $1,5 \mu m$.

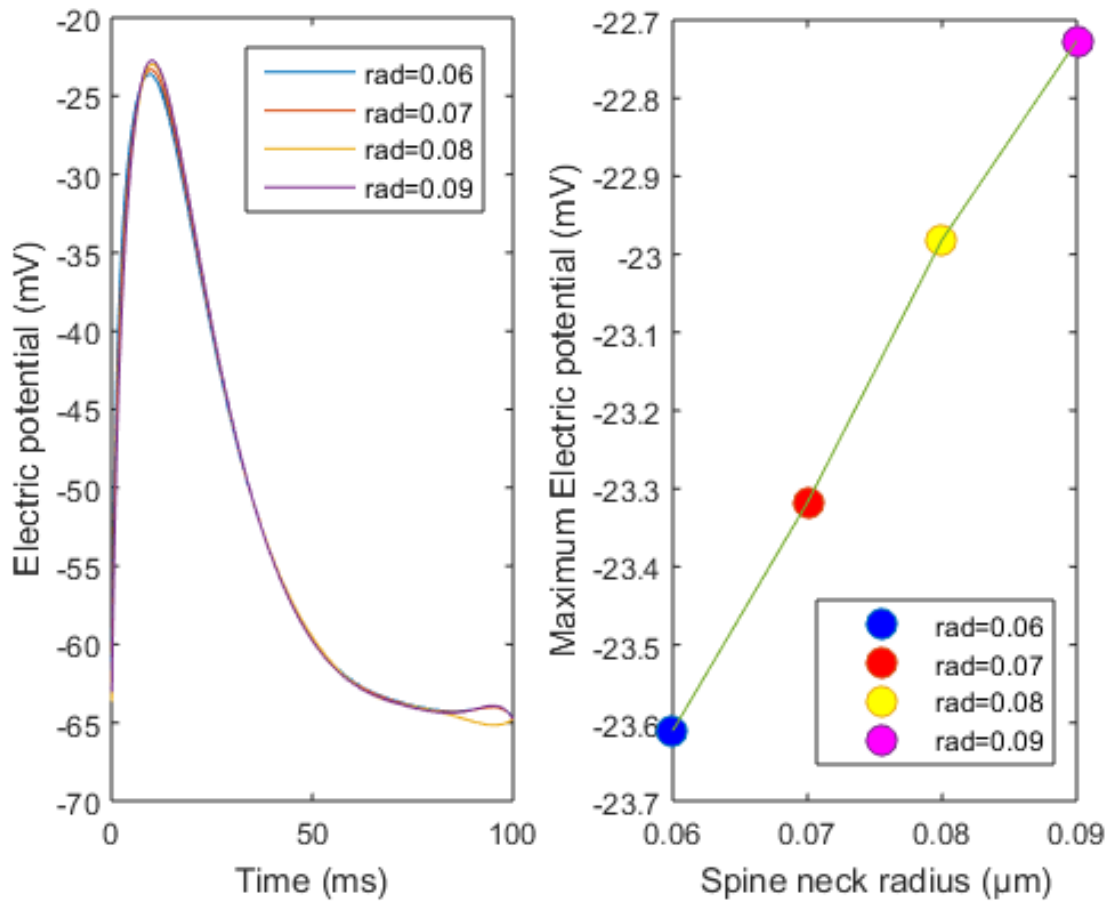


FIGURE 4.12 – Le graphique de gauche décrit le déroulement temporel du potentiel électrique à la tête de l'épine pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine (en μm) tandis que le graphique de droite décrit le temps nécessaire pour atteindre le potentiel électrique maximum à la tête de l'épine pour différentes valeurs du rayon de cou de l'épine (en μm) allant de $0,06 \mu m$ à $0,09 \mu m$.

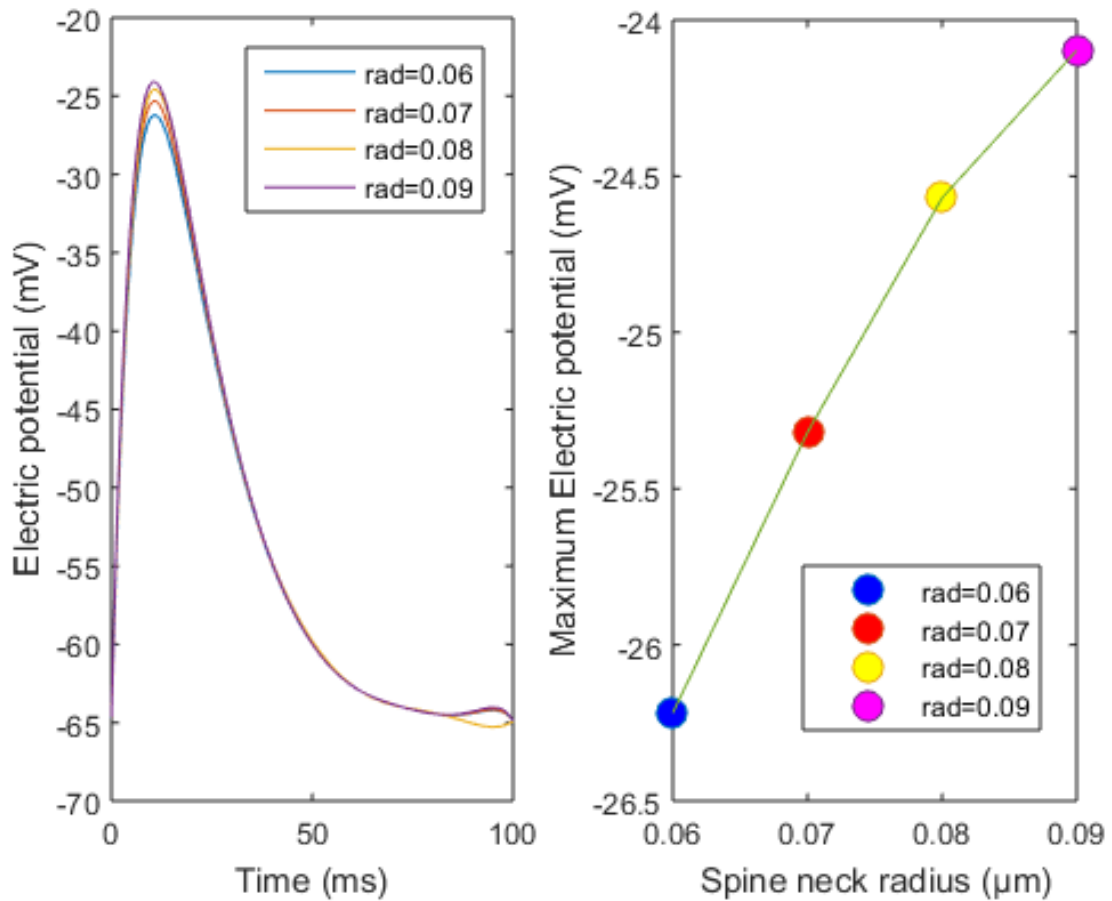


FIGURE 4.13 – Le graphique de gauche décrit le déroulement temporel du le potentiel électrique à la dendrite pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine (en μm) tandis que le graphique sur la droite décrit le temps nécessaire pour atteindre le potentiel électrique maximal dans la dendrite pour différentes valeurs du rayon du cou de l'épine (en μm) allant de $0,06 \mu m$ à $0,09 \mu m$.

Conclusion

La distribution à l'échelle fine de la concentration de calcium

L'un des avantages de l'approche par éléments finis est qu'elle permet de résoudre la distribution de la concentration de calcium dans l'échelle nanométrique. En l'absence de flux transmembranaire et dans le cas simplifié dans lequel une seule espèce ionique est présente, la distribution de la tension et de la concentration ionique dans la couche dite de Debye est bien étudiée [36, 37, 38], cependant, en présence d'une géométrie complexe, de nombreuses espèces ioniques et de l'activité synaptique comme dans le cas présent, il n'existe pas de solution analytique connue pour la distribution des concentrations ioniques. De plus, les approches de modélisation qui ne s'appuient pas sur la résolution tridimensionnelle des équations de Poisson-Nernst-Planck ne décriront pas correctement la distribution de la concentration de calcium. L'étude de la distribution à l'échelle fine de la concentration de calcium est importante puisque dans les travaux futurs, il sera important de mieux comprendre comment le calcium interagit avec les réactifs chimiques dont la distribution spatiale est essentielle pour la signalisation cellulaire.

L'impact de la morphologie des épines dendritiques sur la signalisation calcique

À partir de l'analyse faite dans la Section 4.1, le modèle prédit que le diamètre du cou de l'épine affecte la signalisation calcique dans les épines dendritiques. Les épines avec un cou de grand rayon facilitent le flux calcique dans les épines dendritiques et augmentent ainsi le signal de calcium ressenti dans la dendrite. C'est illustré par le fait que les épines avec un rayon du cou grand ont la plus grande valeur maximale de concentration dans la dendrite et que cette valeur maximale est atteinte après une période plus courte. Nous avons également réalisé que la concentration calcique décroît plus rapidement à la fois dans la tête de l'épine et dans la section dendritique lorsque le cou de l'épine a un rayon plus grand. D'autre part, les épines avec un cou plus court facilitent le flux calcique de l'épine vers la dendrite. On voit aussi que le pic de la concentration d'ions calciques est plus élevé dans la dendrite et il est atteint après un temps plus court dans les épines avec une courte longueur de cou. De

plus, les épines avec un plus petit volume de tête accélèrent le flux de calcium de l'épine vers la dendrite. Dans la tête de l'épine et dans la dendrite, la concentration d'ions calciques est élevée et cette concentration décroît plus rapidement.

L'impact de la morphologie des épines dendritiques sur la signalisation électrique

À partir de l'analyse faite dans la Section 4.2, nous pouvons conclure que la morphologie des épines a un peu d'effet sur la signalisation électrique dans les épines dendritiques. Dans tous les cas considérés de la longueur différente du cou de l'épine, le modèle prédit une petite différence entre le potentiel électrique à un point dans la tête de l'épine et un point dans la dendrite. Le potentiel électrique dans tous les cas considérés montre une plus grande dépolarisation dans la tête de l'épine comparativement à celle observée dans la dendrite mais cette différence ne semble pas très importante. En outre, le volume de la tête de l'épine et le rayon du cou de l'épine ont un certain effet sur la signalisation électrique.

Finalement, le modèle prédit que la variation de la longueur du cou des épines n'affecte pas la signalisation électrique de façon significative à la fois à la tête de l'épine et dans la dendrite. Cependant, il serait raisonnable de considérer un cou de l'épine plus long et plus mince afin d'augmenter sa résistance électrique et d'obtenir des différences de potentiel entre la tête de l'épine et de la dendrite comparables à celles prédites par Yuste [8].

Nous concluons que la morphologie des épines dendritiques régule le calcium et la dynamique du potentiel électrique dans la dendrite. Ainsi, une petite variation de la longueur du diamètre du cou de l'épine peut affecter de manière significative le signal de calcium et de potentiel électrique ressenti à la dendrite. Bien que la recherche actuelle modélise l'interaction entre une seule épine et la dendrite à laquelle elle est attachée, nous espérons que le modèle pourrait être étendu pour modéliser un dendrite avec plus d'une épine. Plus important encore, nous pourrions dans des travaux futurs, appliquer le modèle à une géométrie plus complexe.

Annexe A

Chapitre 3 Supplément

A.1 Méthodes de formule de différence en arrière, BFD2

Cette méthode est parfois appelée la méthode Gear. Considérant une équation différentielle au moment t_{n+1}

$$y'(t_{n+1}) = f(t_{n+1}, y(t_{n+1})). \quad (\text{A.1})$$

Nous obtenons la méthode de la formule de différence en arrière (BDF) d'ordre 2 en remplaçant le membre gauche de A.1 par une approximation qui est donnée en différenciant un polynôme de degré 2. Ce polynôme interpole $y(t)$ à t_{n+1}, t_n, t_{n-1} . Nous employons la méthode d'interpolation de Newton pour obtenir le polynôme désiré de degré 3. Nous définissons un polynôme de Newton donné à trois points $\{(x_i, f(x_i))\}_{i=0}^2$ par

$$P_2(t) = a_0 + a_1(t - t_{n+1}) + a_2(t - t_{n+1})(t - t_n) \quad (\text{A.2})$$

où nous obtenons les coefficients a_i pour $0 \leq i \leq 2$ en construisant la table de différence divisée.

TABLE A.1 – Tableau des différences divisées

t_{n+1}	y_{n+1}		
		$y[t_{n+1}, t_n]$	
t_n	y_n		$y[t_{n+1}, t_n, t_{n-1}]$
		$y[t_n, t_{n-1}]$	
t_{n-1}	y_{n-1}		

Ainsi, nous obtenons un polynôme de l'ordre deux donné par :

$$P_2(t) = y_{n+1} + y[t_{n+1}, t_n](t - t_{n+1}) + y[t_{n+1}, t_n, t_{n-1}](t - t_{n+1})(t - t_n). \quad (\text{A.3})$$

En dérivant l'Équation A.3, nous obtenons :

$$P_2'(t) = y[t_{n+1}, t_n] + y[t_{n+1}, t_n, t_{n-1}](2t - t_n - t_{n+1}). \quad (\text{A.4})$$

À $t = t_{n+1}$ et en posant $h = t_{n+1} - t_n$, nous obtenons :

$$P_2'(t_{n+1}) = y[t_{n+1}, t_n] + y[t_{n+1}, t_n, t_{n-1}]h, \quad (\text{A.5})$$

où

$$\begin{aligned} y[t_{n+1}, t_n] &= \frac{y(t_n) - y(t_{n+1})}{t_n - t_{n+1}} = \frac{y(t_n) - y(t_{n+1})}{-h}, \\ y[t_n, t_{n-1}] &= \frac{y(t_{n-1}) - y(t_n)}{t_{n-1} - t_n} = \frac{y(t_{n-1}) - y(t_n)}{-h}, \\ y[t_{n+1}, t_n, t_{n-1}] &= \frac{y[t_n, t_{n-1}] - y[t_{n+1}, t_n]}{t_{n-1} - t_{n+1}} = \frac{y(t_{n-1}) - 2y(t_n) + y(t_{n+1})}{2h}, \end{aligned}$$

Par conséquent, nous avons que

$$P_2'(t_{n+1}) = \frac{1}{h} \left(\frac{3}{2} y(t_{n+1}) - 2y(t_n) + \frac{1}{2} y(t_{n-1}) \right) = f(t_{n+1}, y(t_{n+1})). \quad (\text{A.6})$$

A.2 Le modèle à plusieurs compartiments.

Un modèle à plusieurs compartiments tel que décrit à la Section 1.4 se compose d'une tête d'épine en forme de sphère, d'un cou d'épine en forme de cylindre, d'une dendrite représentée par plusieurs cylindres et aussi d'un Soma en forme de sphère, comme le montre la Figure 3.1. Le flux de l'espèce ionique k entre deux compartiments adjacents m à n est donné par

$$F_k^{m,n} = \frac{\text{diam}^{m,n} \cdot D_K}{L} \left(C_k^m - C_k^n + \frac{z_k RT}{F} \frac{C_k^n + C_k^m}{2} (V^n - V^m) \right), \quad (\text{A.7})$$

où diam est le diamètre de la section transversale commune des compartiments m et n et L est la distance entre le centre des deux compartiments. Nous avons seulement comptabilisé les courants de fuite transmembranaires de sorte que le flux transmembranaire de l'espèce ionique k par la membrane du compartiment n est donné par

$$F_k^n = \frac{1}{F z_k} g_k^n \text{Surf}^n (V^n - E_k^n), \quad (\text{A.8})$$

où Surf^n est la surface totale membranaire du compartiment n . Les concentrations ioniques et le potentiel électrique dans chaque compartiment sont ensuite mis à jour selon les équations différentielles ordinaires suivantes

$$\frac{dC_k^n}{dt} = \frac{F_k^n + \sum_m F_k^{m,n}}{\text{Vol}^n} \quad (\text{A.9})$$

$$(\text{A.10})$$

$$\frac{dV^n}{dt} = \sum_k \frac{F \cdot z_k (F_k^n + \sum_m F_k^{m,n})}{\text{Surf}^n \text{cap}}, \quad (\text{A.11})$$

où Vol^n est le volume du compartiment n et cap la capacité spécifique par unité de surface.

Les équations différentielles ordinaires ci-dessus A.9 et A.11 sont ensuite résolues numériquement avec l'aide du logiciel MATLAB.

Bibliographie

- [1] Bartocci E. et Lió P. Computational modeling, formal analysis, and tools for systems biology. *PLoS Comput Biol*, 12(1), 2016.
- [2] S.C. Lands et F.S. Collins T.R. Insel. The nih brain initiative. *Science*, 340 :687–688, 2013.
- [3] Henry Markram. The human brain project. *Scientific American*, 306 :50–55, 2012.
- [4] Rafael Yuste. History of neuroscience : The discovery of dendritic spines. *IBRO History of Neuroscience*, 2002.
- [5] K. Svoboda et D. W. Tank W. Denk, R. Yuste. Imaging calcium dynamics in dendritic spines. *Current opinion in neurobiology*, 6(3) :372–378, 1996.
- [6] D.E. Goldman. Potential, impedance, and rectification in membranes. *The Journal of General Physiology*, pages 37–60, 1943.
- [7] A.L. Hodgkin et A.F. Huxley. Cortical dendritic spine heads are not electrically isolated by the spine neck from membrane potential signals in parent dendrites. *J. Physiol.*, 117 :500–544, 1952.
- [8] D. Holcman et R. Yuste. The new nanophysiology : regulation of ionic flow in neuronal subcompartments. *Nature review*, 16 :685–692, 2015.
- [9] G. R. Holt. A critical reexamination of some assumptions and implications of cable theory in neurobiology, 1997.
- [10] I. Segev et W. Rall. Computational study of an excitable dendritic spine. *Current opinion in neurobiology*, Neurophysiology, 1988.
- [11] Heike Hering et Morgan Sheng. Dendritic spines : structure, dynamics and regulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 2 :880–888, 2001.
- [12] N.T. Carnevale et D. Zecevic M.A. Popovic, X. Gao. Cortical dendritic spine heads are not electrically isolated by the spine neck from membrane potential signals in parent dendrites. *Cerebral Cortex*, 24(2) :385–395, 2012.

- [13] neuron. https://www.wpclipart.com/medical/anatomy/nervous_system/neuron/neuron.png.html. Accessed : 2017-04-28.
- [14] Rafael Yuste et Tobias Bonhoeffer. Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 24 :1071–1089, 2001.
- [15] William R. Holmes. Is the function of dendritic spines to concentrate calcium? *Brain Res.*, 519 :338–342, 1990.
- [16] H.J. Berkley. The psychical nerve cell in health and disease. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 7 :162–164, 1896.
- [17] Wilfrid Rall. Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity. *Experimental neurology*, 1(5) :491–527, 1959.
- [18] Rafael Yuste. *Dendritic spines.*, volume 24. The MIT Press Cambridge, Massachusetts London, England, 2010.
- [19] Trevor G. Smart et Pierre Paoletti. Synaptic neurotransmitter-gated receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012 ;4 :a009662, 2012.
- [20] David Lodge et Graham L. Collingridge David E. Janea. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature*, 375 :682–684, 1995.
- [21] Rafael Yuste et Winfried Denk. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature*, 375 :682–684, 1995.
- [22] M. Hartley et S. Heinemann M. Hollmann. Ca²⁺ permeability of ka-ampa-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. *Science*, 252 :851–853, 1991.
- [23] Michael J. Higley et Bernardo L. Sabatini. Calcium signaling in dendritic spines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012 ;4 :a005686, 2012.
- [24] R. Naud et L. Paninski W. Gerstner, W. M. Kistler. *Neuronal Dynamics From single neurons to networks and models of cognition*. Cambridge University Press, 2014.
- [25] Philippe G. Ciarlet. *The Finite Element Method for Elliptic Problems.*, volume 4. North-Holland, Amsterdam, 1978.
- [26] Andre Fortin et Andre Garon. *Les elements finis : de la theorie a la pratique*. 2011.
- [27] Abdul Hasan Siddiqi. *APPLIED FUNCTIONAL ANALYSIS (Numerical Methods, Wavelet Methods, and Image Processing)*. Marcel Dekker, Inc., 2004.
- [28] E.L. Cussler. *Diffusion mass transfer in fluid systems*, volume 2. Cambridge University Press, 1997.

- [29] Dale Purves. *Neuroscience*. Sunderland, Mass. : Sinauer Associates, 1997. Includes bibliographical references and index.
- [30] W. R. Holmes. Is the function of dendritic spines to concentrate calcium? *Brain Res.*, 519 :338–342, 1990.
- [31] Konnerth A. et Neher E. Schneggenburger R., Zhou Z. Fractional contribution of calcium to the cation current through glutamate receptor channels. *Neuron.*, 11(1) :133–43, 1993.
- [32] Jahr C. E. et Stevens C. F. Calcium permeability of the n-methyl-d-aspartate receptor channel in hippocampal neurons in culture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90(24) :11573–7, 1993.
- [33] Christof Koch. *Biophysics of computation, information processing in single neuron*. Oxford University Press., 1999.
- [34] F. Sala et A. Hernandez-Cruz. Calcium diffusion modeling in a spherical neuron relevance of buffering properties. *Biophys J.*, 57 :313–324, 1990.
- [35] E. Pannese. *Neurocytology : Fine Structure of Neurons, Nerve Processes, and Neuroglial Cells*. Springer International Publishing, 2015.
- [36] Y. Mori. From three-dimensional electrophysiology to the cable model : an asymptotic study. *ArXiv e-prints*, 2009.
- [37] J. Schönke et P. Bastian J. Pods. Electrodiffusion models of neurons and extracellular space using the poisson-nernst-planck equations—numerical simulation of the intra- and extracellular potential for an axon model. *Biophysical Journal*, 105(1) :242–254, 2013.
- [38] Saville D.A. et Schowalter W. R. Russel W.B. *Colloidal Dispersions*. Cambridge University Press, 1989.