

MÉMOIRE DE PREMIÈRE ANNÉE : MATHÉMATIQUES ET BIOLOGIE : "THE NARROW ESCAPE PROBLEM"

Par Silvère Gangloff, sous la direction de David Holeman et de Khanh Dao Duc

Le but de ce document est d'étudier le courant du transport synaptique dans un modèle de récepteurs AMPA à multiples conductances. Les deux premières parties introduisent les notions biologiques nécessaires pour ensuite présenter les techniques de calculs et les résultats obtenus sur le courant synaptique dans l'article "Estimating the Synaptic Current in a Multiconductance AMPA Receptor Model" coécrit par David Holeman et Adi Taffia. On utilise une estimation du premier temps de passage d'une particule Brownienne piégée dans un domaine borné, qui sera démontré ultérieurement. Enfin, on présentera à la fin du document une autre application du problème de premier temps de passage.

PLAN

I. NEURONES SYNAPSES, ET TRANSPORT SYNAPTIQUE [6]

1. Structure d'une synapse axo-dentritique
2. Fonctionnement de la communication entre deux neurones au niveau d'une synapse
3. Le courant post-synaptique

II. MODÈLE THÉORIQUE D'UNE SYNAPSE CHIMIQUE

1. Hypothèses et notations
2. Estimation de la probabilité de liaison d'une molécule de glutamate
3. Moyenne et variance du courant synaptique
4. Simulations

III. SINGULARITÉ DE LA FONCTION DE NEUMANN

1. Définition
2. Existence et unicité
3. Étude de la singularité

IV. ESTIMATION DU TEMPS DE PREMIER PASSAGE

But : présenter ici le problème du "Narrow escape", et utiliser les résultats de la partie précédente pour obtenir une estimation de la quantité qui nous intéresse dans ce problème : le premier temps de passage.

V. FUITE À TRAVERS UN CONDUCTEUR DE PARTICULES BROWNIENNES

But : cas intermédiaire entre le cas précédent et le cas biologique considéré dans les premières parties. Ici on veut estimer le flux de fuite.

VI. UNE AUTRE APPLICATION DU "NARROW ESCAPE PROBLEM" [13]

I. PREMIÈRE PARTIE : NEURONES, SYNAPSES, ET TRANSPORT SYNAPTIQUE :

Qu'est ce qu'une synapse? Il s'agit du lieu de contact entre deux cellules animales, où l'une d'elles est un neurone. L'autre cellule peut être un neurone (synapse neuro-neuronique) ou, par exemple, un muscle (synapse neuromusculaire). Elle permet la communication entre les deux cellules, sous la forme de signaux électriques. Il y a un élément présynaptique et un élément postsynaptique. Dans le cas d'une synapse neuro-neuronique, il y a plusieurs cas possibles : liaison entre un axone et une dentrite, ou entre deux dentrites par exemple. Les plus courantes sont les liaisons axo-dentritique.

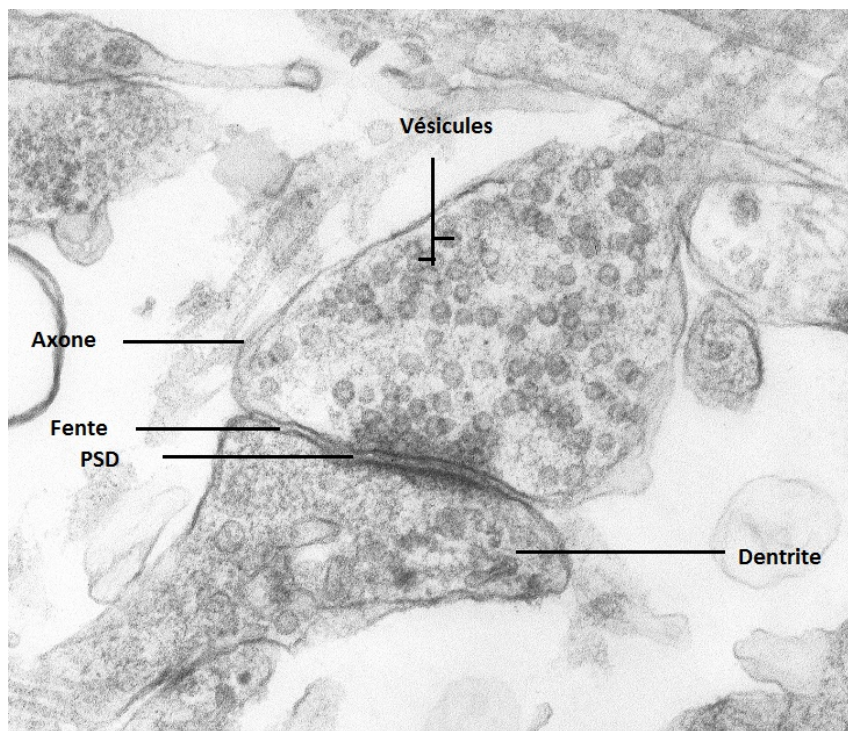


FIGURE 1 – Photographie d'une synapse

Structure d'une synapse axo-dentritique :

L'élément présynaptique est un axone, reconnaissable par la présence de vésicules. Celles-ci contiennent des neurotransmetteurs qui sont impliqués dans la communication entre les deux neurones. Le neurotransmetteur le plus répandu dans le système nerveux central (constitué de la moelle épinière et du cerveau) est le glutamate, forme ionique de l'acide glutamique. L'élément postsynaptique est une dentrite (extrémité d'un neurone qui reçoit l'information) et possède à sa surface des récepteurs ionotropes (c'est à dire une protéine membranaire qui ouvre un canal ionique suite à la liaison d'un messenger chimique : ils sont généralement sélectifs à un type d'ions tels que Na^+ , ou K^+) pour ces neurotransmetteurs. On appelle PSD (densité postsynaptique) la région où se

trouvent ces récepteurs. Elle forme un disque adjacent à la membrane cytoplasmique et contient différentes protéines autres que les récepteurs : protéines structurales, signalitiques, comme les kinases et la phosphatases.. Une fente de 20 à 50 nm de large et de diamètre de 0.5 à 2 μm sépare les éléments présynaptique et postsynaptique. Selon la zone du cerveau ou le type de neurones, la fente synaptique peut varier en taille, et la nature des neurotransmetteurs, ainsi que des récepteurs postsynaptiques peuvent également varier.

Les récepteurs ionotropes activés par le glutamate sont AMPA et NMDA. Les propriétés de ces récepteurs sont probablement impliqués dans l'apprentissage et la mémoire. On va s'intéresser ici particulièrement aux récepteurs AMPA. L'activation de ceux-ci déclenche l'ouverture d'un canal perméable au potassium et au sodium. Ce sont des hétérotétramères dont les quatre sous-unités qui peuvent chacune se lier avec une molécule de glutamate. Un récepteur peut connaître plusieurs états (correspondant au nombre de glutamate qui lui sont attachés) à chacun desquels correspond une conductance différente. On sait depuis récemment qu'il faut au moins deux liaisons de ces unités avec un glutamate pour qu'il y ait ouverture d'un canal ionique [7].

**Comment fonctionne la communication de deux neurones au niveau d'une synapse ?
Exemple de transmission synaptique : les potentiels d'action.**

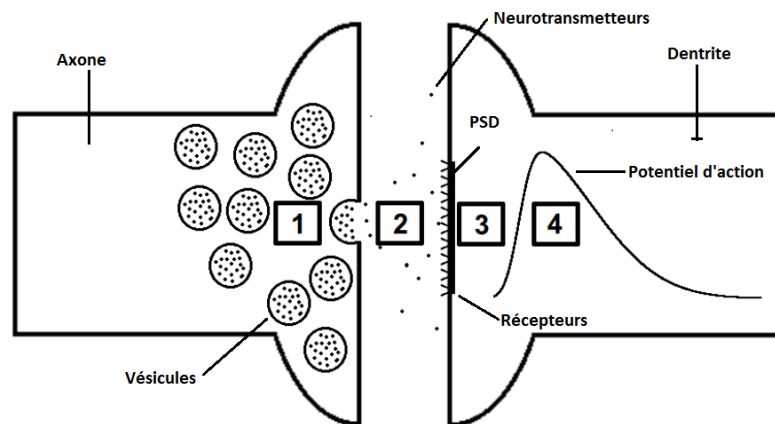


FIGURE 2 – Schéma de la transmission synaptique (synapse chimique)

Une membrane cellulaire possède toujours un potentiel électrique dit "membranaire", qui prend en compte la différence de charge entre l'intérieur et le voisinage extérieur de la membrane. C'est un potentiel de repos (lorsqu'il n'y a aucun courant ionique net à travers la membrane) et peut s'exprimer avec la formule de Nernst. Dans le cas du neurone, il existe un potentiel de repos non nul, qui est à distinguer des potentiels d'action. L'influx nerveux peut se transmettre le long d'un neurone sous la forme d'une séquence de potentiels d'action, c'est à dire un potentiel positif (c'est à dire qu'il y a plus de charges positives à l'intérieur qu'à l'extérieur), mais il existe d'autres formes de signaux électriques transmis au niveau d'une synapse : il existe par exemple des neurones dont le potentiel membranaires a deux états stables, et le potentiel peut prendre l'une ou l'autre de ces deux valeurs (up&down states). Pour comprendre la création des potentiels d'action, on utilise le modèle de Hodgkin Huxley [8]. Le modèle est basé sur l'idée que les propriétés locales de la membrane d'un neurone peuvent être modélisées par un circuit électrique équivalent, qui a la forme donnée par la figure 3. Dans le circuit équivalent le courant à travers la membrane a deux composantes majeures : la première associée à la charge de la capacité membranaire, et la seconde au passage d'ions à travers la membrane. Le courant ionique est alors divisé en trois composantes, un courant de sodium I_{Na} , un courant de potassium I_K et un courant de fuite I_L , principalement transporté par les ions chlorure. Les résistances variables représentent des conductances de canaux

dépendant de la différence de potentiel membranaire. Le comportement de ce circuit électrique peut être décrit par l'équation différentielle :

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = I_{ext}$$

L'étude de ce circuit électrique montre que les réponses de ce système peuvent prendre de nombreuses formes. Par exemple, le passage quasi instantané d'une intensité I_1 à une autre intensité I_2 , ou alors une réponse oscillante amortie, autour de la valeur initiale ou non.

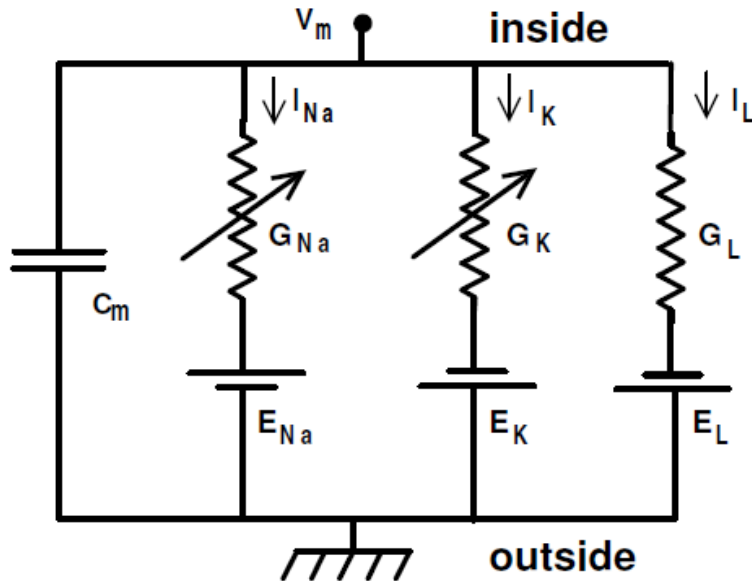


FIGURE 3 – Schéma du circuit électrique équivalent de Hodgkin Huxley.

À l'arrivée d'un potentiel d'action, la membrane change de polarité (correspond au signe du potentiel membranaire), et ce changement déclenche l'ouverture de canaux calcium membranaires. L'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire qui en résulte provoque la fusion de la membrane vésiculaire et de la membrane plasmique, puis la libération des neurotransmetteurs. C'est ce que l'on appelle l'exocytose. Les vésicules sont libérées dans une zone appelée zone d'action. Remarque : il y a beaucoup de protéines impliquées dans ce processus, bien que l'explication soit simple. Les neurotransmetteurs diffusent ensuite dans la fente synaptique. Ils peuvent se fixer sur les récepteurs postsynaptiques ou sortir de la fente. En réponse, il peut y avoir apparition d'un potentiel générateur excitateur (dépolairise la membrane : hausse du potentiel) ou inhibiteur (hyperpolarise la membrane : baisse du potentiel) (Voir la modélisation de Hodgkin Huxley à propos de la création du potentiel générateur). Lorsque la membrane dépasse un seuil critique de dépolairisation, il y a création d'un potentiel d'action, qui se transmet ensuite dans le neurone postsynaptique. La stimulation du neurone postsynaptique prend fin lorsque les neurotransmetteurs ne sont plus présents. Ils peuvent être éliminés par dégradation par des enzymes spécifiques, et éventuellement recapturés par le neurone présynaptique. Alors, le potentiel membranaire local revient au potentiel de repos (repolarisation), grâce à des canaux de potassium ouvert en permanence. À l'arrivée d'un potentiel d'action, seules quelques vésicules sont libérées, celles qui sont proches de la membrane.

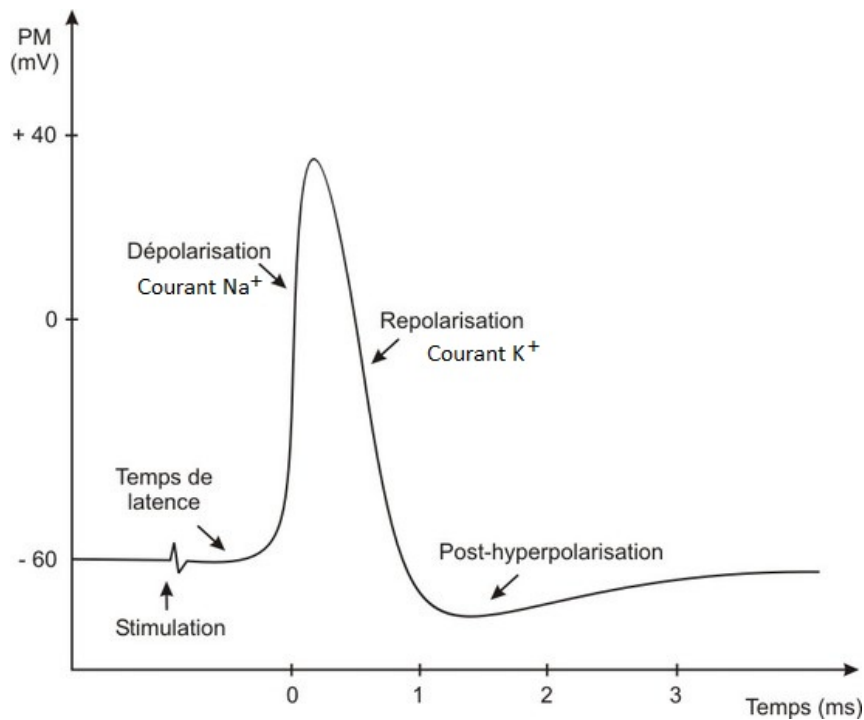


FIGURE 4 – Schéma d'évolution du potentiel dans une synapse (Cas du potentiel d'action)

Quelques ordres de grandeur : le nombre de neurotransmetteurs libérés est de l'ordre de 1000 pour une vésicule, dont la taille est inférieure à 50 nm et le diamètre de la zone d'action est de taille caractéristique de l'ordre de 150 nm, et le nombre de récepteurs est inférieur à 100. Ceci est dû au fait que certaines molécules sont aussi susceptibles de moduler l'activité des récepteurs. C'est le cas des ions magnésium Mg^{2+} qui se fixent sur des sites situés dans les canaux ioniques NMDA et les obstruent.

Remarque : Les propriétés morphologiques, chimiques et fonctionnelles des synapses peuvent changer suite à la transmission d'un signal. Ce phénomène porte le nom de plasticité synaptique, et est probablement à la base du processus de mémorisation. Les manifestations de la plasticité qui font l'objet d'études intensives sont la LTP (Long Term Potentiation) et la LTD (Long Term Depression) qui représentent, respectivement, une augmentation et une diminution de l'efficacité de la transmission synaptique à long terme [9].

Note : Pour connaître expérimentalement les propriétés des différents canaux ionotropes, et notamment les conductances, on utilise la technique du "patch-clamping" : on utilise une micropipette en verre remplie d'une solution conductrice qui a la même composition que le fluide extracellulaire. Quand la pipette est positionnée contre la membrane de la cellule (ici le neurone) une légère aspiration est appliquée. Si un seul canal ionotrope est sur le patch, les ouvertures et fermetures du canal peuvent être enregistrées par l'électrode. Si la pipette est retirée, cela peut arracher le patch de la membrane, et l'activité du canal peut encore être enregistrée [10].

Remarque : il a été découvert récemment que les récepteurs ne sont pas immobiles sur la surface de la PSD. Ce phénomène porte le nom de trafic des récepteurs. [3]

Le courant postsynaptique :

Le courant résultant du passage d'ions à travers les canaux est appelé courant synaptique. Il

est clair que l'amplitude de ce courant est proportionnel au nombre de canaux ouverts et à leur conductances. Il mesure l'efficacité de la transmission synaptique. Les fluctuations de ce courant électrique peuvent être évaluées à l'aide d'une notion statistique, le coefficient de variation, noté C (c'est le rapport entre l'écart type et l'espérance). Si l'on note I_s le courant synaptique, le coefficient de variation est défini par la formule suivante :

$$C = \frac{\sqrt{\mathbb{E}(I_s^2) - \mathbb{E}(I_s)^2}}{\mathbb{E}(I_s)}$$

L'espérance est calculée de la manière suivante : on obtient d'abord une estimation, à la libération d'une vésicule, de la moyenne de l'intensité du courant résultant, et ensuite on calcule l'espérance de cette quantité par rapport à la probabilité p de libération d'une vésicule au temps t . Si on note $\langle I_s \rangle$ la moyenne de l'intensité résultant de la libération d'une vésicule, alors on a :

$$C = \frac{\sqrt{p\langle I_s \rangle^2 - p^2\langle I_s \rangle^2}}{p\langle I_s \rangle}$$

Le but de la suite du document est de donner une estimation de l'espérance et de l'écart type, puis ensuite du coefficient de variation en fonction des paramètres du problème (taille de la synapse, nombre des récepteurs, nombre de molécule de glutamate libérées, etc..). On modélise tout d'abord le système en simplifiant la géométrie de la synapse, puis on estime la probabilité qu'une molécule de glutamate sur toutes celles libérées par une vésicule a de se lier à un récepteur. De cette probabilité on peut en tirer une expression analytique de l'espérance et de la variance de I_s . On utilise enfin ces résultats analytiques en faisant varier les différents paramètres pour en déduire les influences de ces paramètres sur le courant.

II. SECONDE PARTIE : LE MODÈLE THÉORIQUE D'UNE SYNAPSE CHIMIQUE :

Hypothèses du modèle, et notations :

On modélise les molécules de glutamate comme des molécules diffusives, et on suppose que la fente est cylindrique, ainsi que les éléments post et présynaptique. On négligera dans toute la suite le trafic des récepteurs, ainsi que les interactions entre les molécules de glutamate, que l'on considère comme ponctuelles. On considère la zone d'activité est un disque et que la libération d'une vésicule se fait ponctuellement. Les molécules de glutamate libérées peuvent être absorbées par la partie latérale de la fente, et réfléchies par la membrane. On suppose que les récepteurs sont uniformément distribués sur la PSD. Seule une partie des glutamate frappant les AMPAR activent le récepteur, pour des raisons énergétiques. Celles qui ont une énergie suffisante sont absorbées, les autres réfléchies. On modélise ceci par une condition aux limites radiative sur chacun des récepteurs.

Notations : On notera Ω la fente synaptique, γ_i la conductance d'un canal AMPAR lorsqu'il est lié avec i molécules de glutamate ($i \in [2, 4]$), $I_s(t)$ le courant synaptique, qui dépend aussi des N_i , nombre de canaux lié avec i molécules de glutamate, ΔV le potentiel membranaire, x_0 la position de la libération de la vésicule sur la zone d'activité présynaptique, N_a le nombre de récepteurs, a le rayon d'un site de liaison, supposé circulaire, R_{PSD} le rayon de la PSD. On a donc l'expression suivante :

$$I_s(t) = (\gamma_2 N_2(t) + \gamma_3 N_3(t) + \gamma_4 N_4(t)) \Delta V \quad (1)$$

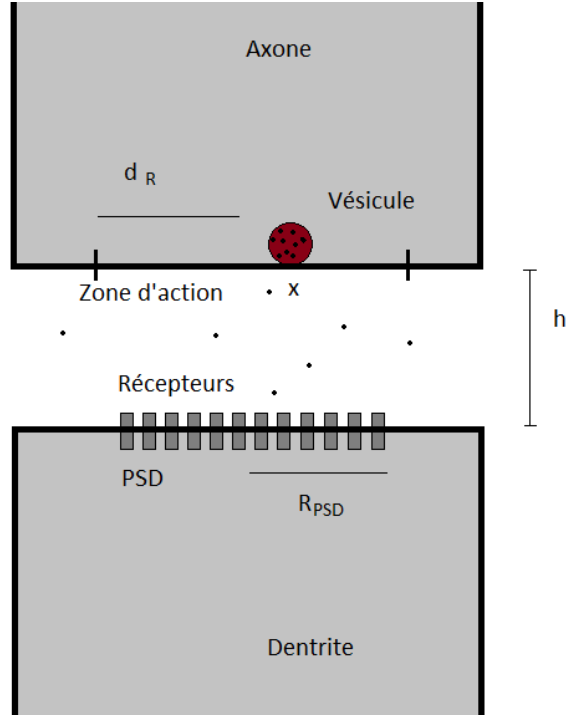


FIGURE 5 – Schéma de la synapse simplifié

On a les valeurs numériques empiriques suivantes (pour $\Delta V = -100$ mV) [10] :

$$\begin{cases} \gamma_2 = 4 \text{ pS} \\ \gamma_3 = 10 \text{ pS} \\ \gamma_4 = 13 \text{ pS} \end{cases}$$

Le nombre de molécules de glutamate libérées par la fusion d'une vésicule avec la membrane est $N_g = 3000$

Estimation de la probabilité de liaison d'une molécule de glutamate :

La probabilité (densité de probabilité) de trouver une molécule de glutamate à la position x et au temps t , lorsqu'elle était initialement à la position x_0 est notée $p((x, t)|x_0)$ et on admet qu'elle est solution du système différentiel suivant (2), pour tout $x \in \Omega$ et $t > 0$ (la démonstration de ce fait fait appel à des notions de calcul stochastique, notamment le calcul d'Itô [11]). :

$$\begin{cases} \frac{\partial p}{\partial t} = D\Delta p \\ p(x, 0|x_0) = \delta(x - x_0) \\ \frac{\partial p}{\partial \nu} |_{\partial\Omega_r} = 0 \\ p|_{\partial\Omega_{Lat}} = 0 \\ D \frac{\partial p}{\partial \nu} |_{\partial\Omega_{PSD}} = -\kappa p \end{cases}$$

où D est le coefficient (constant) de diffusion des glutamates, et $\partial\Omega_r$, $\partial\Omega_{Lat}$ et $\partial\Omega_{PSD}$ désignent respectivement les bords de Ω réfléchissant, latéral, et appartenant à la PSD. La constante κ prend en compte le nombre de récepteurs, et la barrière d'activation énergétique. Son estimation utilise un résultat sur le premier temps de passage, qui est démontré dans un cas plus simple dans la

quatrième partie. La dernière condition est la condition radiative homogénéisée. La première correspond à l'équation usuelle de la diffusion, et les autres conditions sont les conditions d'absorption et de réflexion. Si on fixe un récepteur sur la PSD, l'étude de cette probabilité permet d'avoir accès à la probabilité de liaison à ce récepteur en examinant la probabilité qu'une molécule se trouve sur un récepteur au temps t . On intègre sur le temps pour avoir l'ensemble des molécules qui atteignent ce récepteur. On somme ensuite sur l'ensemble des récepteurs, ce qui nous donne la probabilité de liaison.

En utilisant une procédure d'homogénéisation, on obtient la formule suivante pour κ :

$$\kappa = \frac{D}{2\pi R^2 R_{PSD}} \frac{1}{\frac{f(\sigma)}{N_a a} + \frac{D}{\kappa_a 2\pi a^2 N_a}} \quad (3)$$

où $f(\sigma) = 1 - \sigma$ et $\sigma = \frac{N_a a^2}{R^2 R_{PSD}}$ et κ_a mesure la barrière énergétique associée à la liaison d'une molécule de glutamate à un récepteur.

Cette procédure d'homogénéisation consiste à dire ceci : au lieu de considérer une condition aux limites d'activation

$$-D \frac{\partial p}{\partial n} = \kappa_a p$$

pour chaque récepteur, et une condition aux limite réflexive sur le reste de la PSD, on a remplacé ceci par une seule condition aux limites d'activation

$$-D \frac{\partial p}{\partial n} = \kappa p$$

sur toute la PSD. On veut alors déterminer κ à partir de κ_a et des autres paramètres du système. On va utiliser l'expression du temps de premier passage, qui sera donnée dans les parties suivantes (Ici le domaine borné est la fente, et la partie absorbante est la partie latérale de la fente, ainsi que les récepteurs, avec une certaine condition d'absorption, et dans un second modèle, on ajoute à la zone d'absorption toute la PSD, avec une condition différente d'absorption) On considère que le MFPT est le même pour les deux modélisations.

On a l'approximation (modèle homogène) du premier temps de passage, t :

$$t(x) \approx \tau = \frac{|\Omega|}{D} \left(\frac{1}{4R_{PSD}} + \frac{D}{2\pi\kappa R_{PSD}^2} \right)$$

L'autre expression de τ est (modèle local) :

$$\tau = \frac{|\Omega|}{4R_{PSD}} \frac{N_a a + f(\sigma)R}{N_a a}$$

Dans les deux cas, ces approximations on admet l'expression de τ , et on démontrera dans la partie IV une expression du premier temps de passage dans un cas plus simple.

Calcul des valeurs numériques de a et κ_a (pour pouvoir calculer κ) :

Pour le calcul de κ_a , on compare également deux modèles : le modèle diffusif, global, et le modèle local, chimique. On considère la réaction de liaison du récepteur à une molécule, de constantes k_1 et k_{-1} . Le flux est donné par la formule :

$$J = \frac{k_1 N_g}{AV} \int_{\partial\Omega_a} p(x) dx \approx \frac{k_1 N_g}{AV} \pi a^2 p(x)$$

où A est le nombre d'Avogadro, p est la densité de glutamate à proximité du récepteur, qui l'on suppose uniforme, et $V = \pi R h^2$ est le volume de la fente. En utilisant le modèle diffusif, on obtient

$$J = N_g \kappa_a \int_{\partial\Omega_a} p(x) dx \approx N_g \kappa_a \pi a^2 p(x)$$

En identifiant les deux expressions, on obtient

$$\kappa_a = \frac{k_1}{AV}$$

Et l'expression numérique pour k_1 est $k_1 = 10^7 \text{ mol.s}^{-1}$. On obtient alors la valeur numérique $\kappa_a \approx 1.06$. Pour déterminer la valeur de la constante κ , on a besoin d'estimer la rayon a . Pour celà, on fait plusieurs simulations pour une synapse de rayon $R_s = 500 \text{ nm}$, tel que $R_{PSD} = 300 \text{ nm}$, et $h = 30 \text{ nm}$ ainsi que $d_r = 150 \text{ nm}$. On utilise le critère suivant : le courant synaptique sature pour quatre vésicules libérées (c'est à dire 12000 molécules de glutamate). On obtient $a = 1.8 \text{ nm}$. La figure suivante illustre la méthode utilisée :

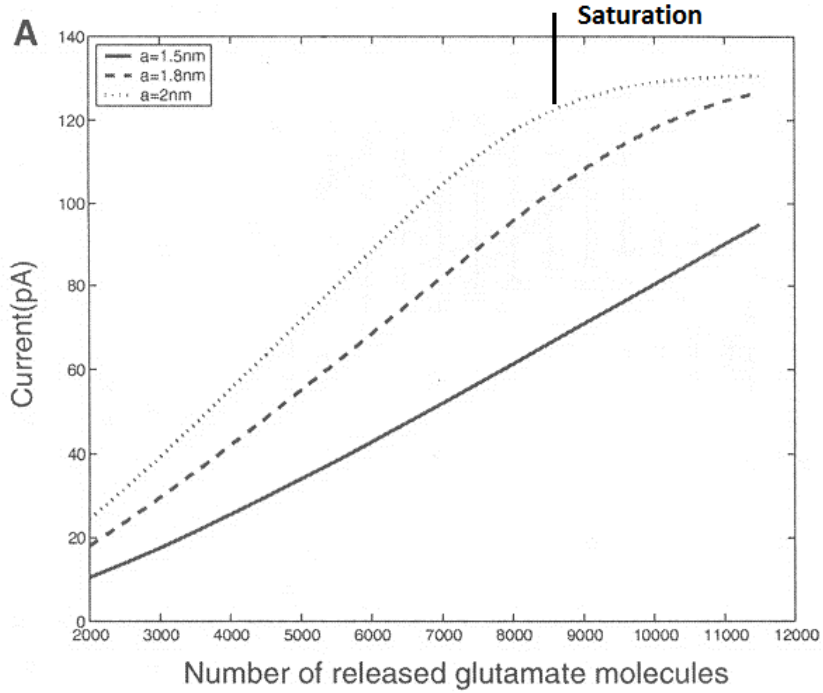


FIGURE 6 – Courant synaptique I_s en fonction du nombre de glutamates libérés, pour différentes valeurs de a , pour lesquelles la saturation arrive pour des valeurs différentes du nombre de glutamates, ce qui permet de discriminer la valeur de a pour laquelle la saturation se produit pour 4 vésicules libérées.

La probabilité $\mathbb{P}(x_0)$ qu'une molécule de glutamate relachée à la position x_0 se lie à un récepteur est donnée par :

$$\mathbb{P}(x_0) = -D \int_0^{+\infty} \int_{\partial\Omega_{PSD}} \frac{\partial p(y, t|x_0)}{\partial \nu} dy dt = -D \int_{\partial\Omega_{PSD}} \frac{\partial u(y|x_0)}{\partial \nu} dy$$

où on a posé $u(y|x_0) = \int_0^{+\infty} p(y, t|x_0) dt$. u vérifie alors le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} D\Delta u(x|x_0) = -\delta(x - x_0) \\ \frac{\partial u}{\partial \nu}|_{\partial\Omega_r} = 0 \\ u|_{\partial\Omega_{Lat}} = 0 \\ D\frac{\partial u}{\partial \nu}|_{\partial\Omega_{PSD}} = -\kappa u \end{cases}$$

Expression analytique de $\mathbb{P}(x_0)$: Il suffit de trouver le flux J_{PSD} de u à travers la PSD.

▷ Pour x_0 au centre de la zone d'action :

On analyse le système d'équations, pour $r \in [0, R]$ et $z \in]0, h[$:

$$\left\{ \begin{array}{l} D\Delta u(r, z) = -\frac{1}{2\pi r} \delta(r) \delta(z - z_0) \\ \frac{\partial u(r, z)}{\partial \nu} |_{\partial \Omega_r} = 0 \\ u(r, z) |_{r=R} = 0 \\ -D \frac{\partial u}{\partial \nu} |_{r < r_L, z=0} = \kappa u(r, z) \end{array} \right.$$

C'est le système vérifié par u en coordonnées cylindriques. Si on pose $\bar{u}(r) = \frac{1}{h} \int_0^h u(r, z) dz$, alors $v = \bar{u}$ vérifie :

$$D(v''(r) + \frac{1}{r}v'(r) - \frac{1}{h} \frac{\partial u}{\partial z}(r, 0) \xi_{[0, r_L]}(r)) = -\frac{1}{2\pi r h} \delta(r)$$

On utilise la formule de Taylor : $u(r, z) \approx u(r, 0) + \frac{\partial u}{\partial z}(r, 0)z + O(z^2)$ et $u(r, 0) = -\frac{D}{\kappa} \frac{\partial u}{\partial z}(r, 0)$ donc on a l'approximation :

$$\bar{u} \approx \frac{\partial u}{\partial z}(r, 0) \left(\frac{D}{\kappa} + \frac{h}{2} \right)$$

Par suite, on obtient l'équation suivante :

$$D(v''(r) + \frac{1}{r}v'(r) - 2 \frac{\kappa}{(2D + \kappa h)} v(r) \xi_{[0, r_L]}(r)) = -\frac{1}{2\pi r} \delta(r)$$

La solution de cette équation est de la forme :

$$v(r) = \begin{cases} \frac{1}{2\pi D h} K_0(\alpha r) + A I_0(\alpha r) & 0 < r < r_L \\ C \log\left(\frac{r}{R}\right) & r_L < r < R \end{cases}$$

où A et C sont des constantes à déterminer et $\alpha = \sqrt{\frac{2\kappa}{h(D + \kappa h)}}$. I_0 et K_0 sont les fonctions de Bessel de première et de seconde espèce d'ordre 0.

Note : on appelle équation de Bessel l'équation différentielle :

$$x^2 y'' + x y' + (x^2 - \nu^2) y = 0$$

où ν est un entier positif. Lorsqu'on cherche à résoudre cette équation différentielle, on pose $y(x) = x^\nu g(x)$ et on cherche les fonctions g développables en séries entières. On voit alors apparaître la fonction suivante :

$$I_\nu(x) = \frac{x^\nu}{2} \sum_{p=0}^{+\infty} \frac{(-1)^p x^{2p}}{2^{2p} p! \Gamma(p + \nu + 1)}$$

qui est solution de l'équation de Bessel, s'appelle fonction de Bessel d'ordre ν . On définit aussi :

$$K_\nu(x) = \lim_{\lambda \rightarrow \nu} \frac{I_\lambda(x) \cos(\lambda\pi) - J_{-\lambda}(x)}{\sin(\lambda\pi)}$$

qui est aussi solution.

$$J_\alpha = \sum_{m=0}^{+\infty} \frac{(-1)^m}{m! \Gamma(m + \alpha + 1)} \left(\frac{x}{2}\right)^{2m + \alpha}$$

K_ν diverge en 0, c'est pour cette raison que l'on peut en déduire la constante en facteur de cette fonction dans la solution générale.

Pour déterminer les constantes A et C , on utilise le caractère \mathcal{C}^1 de cette fonction. On obtient le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \frac{1}{2\pi Dh} K_0(\alpha r_L) + AI_0(\alpha r_L) = C \log\left(\frac{r_L}{R}\right) \\ -\frac{1}{2\pi Dh} \alpha K_1(\alpha r_L) + A\alpha I_1(\alpha r_L) = \frac{C}{r_L} \end{cases}$$

La solution de ces équations est donnée par :

$$\begin{pmatrix} A \\ C \end{pmatrix} = \frac{1}{2\pi Dh \alpha (\log(\frac{r_L}{R}) I_1(\alpha r_L) - r_L^{-1} I_0(\alpha r_L))} \begin{pmatrix} r_L^{-1} K_0(\alpha r_L) + \log(\frac{r_L}{R}) K_1(\alpha r_L) \\ \alpha I_1(\alpha r_L) K_0(\alpha r_L) + \alpha I_0(\alpha r_L) K_1(\alpha r_L) \end{pmatrix}$$

et ceci par inversion matricielle (comme les mesures physique sont des approximations, et que l'ensemble des matrices inversibles est dense, on peut considérer que cette matrice est inversible). Pour calculer la probabilité $\mathbb{P}(x_0)$, on estime deux flux. Le premier est le flux à travers la PSD donné par :

$$J_{PSD} = \kappa \int_{\partial\Omega_{PSD}} u dS = \kappa \int_0^{r_L} \frac{1}{Dh} K_0(\alpha r) r dr + 2\pi\kappa \int_0^{r_L} AI_0(\alpha r) r dr$$

Et le flux latéral est donné par :

$$J_{Lat} = -2\pi DRh v'(R) = -2\pi Dh C$$

▷ Lorsque x_0 est quelconque :

On utilise l'expression générale du Laplacien pour écrire :

$$\frac{\partial^2 \bar{u}(r, \theta)}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial \bar{u}(r, \theta)}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 \bar{u}(r, \theta)}{\partial \theta^2} - \alpha^2 \bar{u}(r, \theta) \xi_{[0, r_L[} = -\frac{1}{rhD} \delta(r - r_0) \delta(\theta - \theta_0)$$

On suppose que pour $\theta_0 = 0$, on peut développer \bar{u} en une série de cosinus :

$$\bar{u} = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cos(n\theta)$$

Pour estimer le flux, on doit calculer la quantité suivante :

$$\kappa \int_0^{2\pi} \int_0^{r_L} \bar{u}(r, \theta) r dr d\theta = \kappa \int_0^{2\pi} \int_0^{r_L} \frac{a_0(r, r_0)}{2} r dr d\theta$$

(On suppose que le développement est suffisamment régulier pour pouvoir inverser les signes \sum et \int , et dériver terme à terme deux fois) On obtient l'équation :

$$a_0''(r) + \frac{1}{r} a_0'(r) - \alpha^2 a_0(r) \xi_{[0, r_L[}(r) = \frac{1}{D\pi hr} \delta(r - r_0)$$

On cherche une solution à cette équation différentielle sous la forme, pour $r_0 < r_L$:

$$a_0(r, r_0) = \begin{cases} A_1 I_0(\alpha r) & 0 < r \leq r_0 \\ A_2 I_0(\alpha r) + B_2 K_0(\alpha r) & r_0 < r \leq r_L \\ A_3 \log\left(\frac{r}{R}\right) & r_L < r < R \end{cases}$$

La continuité au point $x_0 = (r_0, 0)$ donne :

$$A_1 I_0(\alpha r_0) - A_2 I_0(\alpha r_0) - B_2 K_0(\alpha r_0) = 0$$

En intégrant l'équation différentielle de a_0 entre $r_0 - \epsilon$ et $r_0 + \epsilon$, on obtient la condition :

$$\int_{r_0-\epsilon}^{r_0+\epsilon} \frac{d}{dr} \left(r \frac{da_0(r, r_0)}{dr} \right) dr - \int_{r_0-\epsilon}^{r_0+\epsilon} \alpha^2 a_0(r, r_0) r dr = \frac{1}{D\pi h}$$

Et en passant à la limite quand $\epsilon \rightarrow 0$, on a :

$$A_2 I_1(\alpha r_0) - B_2 K_1(\alpha r_0) - A_1 I_1(\alpha r_0) = \frac{1}{\alpha D \pi h r_0}$$

Une autre condition vient de l'interface $r = r_L$ où on suppose la continuité de a_0 et de sa dérivée par rapport à r . On obtient :

$$\begin{aligned} A_2 I_0(\alpha r_L) + B_2 K_0(\alpha r_L) - A_3 \log\left(\frac{r_L}{R}\right) &= 0 \\ A_2 I_1(\alpha r_L) - B_2 K_1(\alpha r_L) - A_3 \frac{1}{\alpha r_L} &= 0 \end{aligned}$$

On peut alors donner l'expression du flux : $J_{PSD}(x_0) = \kappa \int_{\partial\Omega_{PSD}} u(r, r_0) dS = \kappa \pi \int_0^{r_L} a_0(r, r_0) r dr$ qui est :

$$\begin{aligned} J_{PSD} &= \kappa \int_0^{r_0} (I_0(\alpha r), 0, 0, 0) \begin{pmatrix} I_0(\alpha r_0) & -I_0(\alpha r_0) & -K_0(\alpha r_0) & 0 \\ -I_1(\alpha r_0) & I_1(\alpha r_0) & -K_1(\alpha r_0) & 0 \\ 0 & I_0(\alpha r_L) & K_0(\alpha r_L) & -\log\left(\frac{r_L}{R}\right) \\ 0 & I_1(\alpha r_L) & -K_1(\alpha r_L) & -\frac{1}{\alpha r_L} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{1}{Dhr_0} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} r dr \\ &= \kappa \int_0^{r_L} (0, I_0(\alpha r), K_0(\alpha r), 0) \begin{pmatrix} I_0(\alpha r_0) & -I_0(\alpha r_0) & -K_0(\alpha r_0) & 0 \\ -I_1(\alpha r_0) & I_1(\alpha r_0) & -K_1(\alpha r_0) & 0 \\ 0 & I_0(\alpha r_L) & K_0(\alpha r_L) & -\log\left(\frac{r_L}{R}\right) \\ 0 & I_1(\alpha r_L) & -K_1(\alpha r_L) & -\frac{1}{\alpha r_L} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{1}{Dhr_0} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} r dr \end{aligned}$$

De plus, le flux latéral est donné par :

$$J_{Lat}(x_0) = -2\pi DR h v'(R) = -2\pi Dh A_3$$

Quand la vésicule est libérée en dehors de la PSD ($r_0 > r_L$), a_0 a la forme :

$$a_0(r) = \begin{cases} A_1 I_0(\alpha r) & 0 < r < r_L \\ A_2 \log(r) + B_2 & r_L \leq r \leq r_0 \\ A_3 \log\left(\frac{r}{R}\right) & r_0 < r < R \end{cases}$$

De la même manière on obtient l'expression :

$$J_{PSD} = \int_0^{r_L} (I_0(\alpha r), 0, 0, 0) \begin{pmatrix} I_0(\alpha r_L) & -\log(L) & -1 & 0 \\ \alpha I_1(\alpha r_L) & -\frac{1}{r_L} & 0 & 0 \\ 0 & \log(r_0) & 1 & -\log\left(\frac{r_0}{R}\right) \\ 0 & -\frac{1}{r_0} & 0 & \frac{1}{r_0} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\frac{1}{Dhr_0} \end{pmatrix} r dr$$

Pour une vésicule libérée au centre de la zone d'activité ($r_0 = 0$), la probabilité de se lier à un récepteur est donc donnée par :

$$\mathbb{P}(x_0) = \kappa \int_0^L \frac{1}{hD} K_0(\alpha r) r dr + 2\pi \kappa \int_0^L A I_0(\alpha r) r dr$$

$$\text{avec } A = \frac{1}{2\pi Dh \alpha (\log\left(\frac{r_L}{R}\right) I_1(\alpha r_L) - r_L^{-1} I_0(\alpha r_L))} (\alpha I_1(\alpha r_L) K_0(\alpha r_L) + \alpha I_0(\alpha r_L) K_1(\alpha r_L))$$

On fait alors des simulations Browniennes pour comparer avec l'expression analytique, où les molécules de glutamate sont libérées de la zone d'activité de rayon $d_r = 350$ nm et diffusent dans la fente de rayon $R_s = 500$ nm. Le nombre de récepteurs est 20, et ils sont de rayon 5 nm et le taux de liaison est $10^5 s^{-1}$. Ici un récepteur est modélisé comme un absorbeur partiel et quand il est lié à quatre glutamates, il devient totalement réflexif. Le résultat est satisfaisant, comme le montre la figure ci-dessous. Une simulation Brownienne est la simulation d'un mouvement Brownien. On

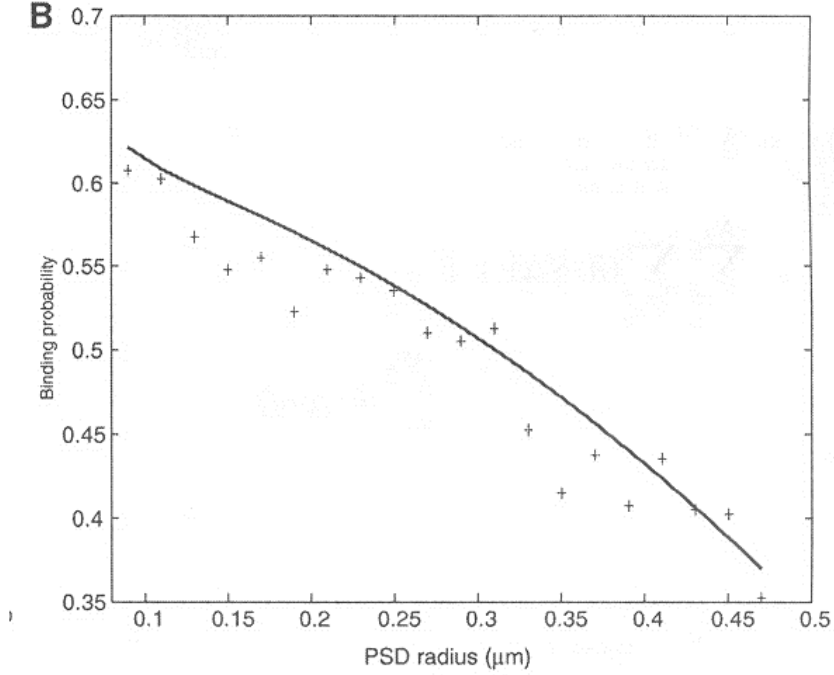


FIGURE 7 – Probabilité $\mathbb{P}(x_0)$ pour x_0 au centre, en fonction du rayon de la PSD (20 récepteurs de rayon 5 nm). Le nuage de points correspond aux simulations Browniennes, et la courbe à l'expression analytique [13].

fixe un pas de temps Δt . Et on utilise de manière fréquentielle la formule :

$$x(t + \Delta t) = x(t) + \sigma \mathcal{N}(0, 1) \sqrt{\Delta t}$$

où $\mathcal{N}(0, 1)$ est une variable aléatoire normale. Comme le mouvement Brownien est la limite de marches aléatoires à pas tendant vers 0, pour Δt suffisamment petit, ces simulations approximent bien un mouvement Brownien.

Moyenne et variance du courant synaptique I_s :

Pour calculer la moyenne et la variance du courant, il faut prendre en compte des fluctuations de deux natures. La première est due au nombre de molécules glutamate liés, et la seconde est la configuration des récepteurs liés (2, 3 ou 4 liaisons). Pour estimer la première source, on utilise la probabilité $\mathbb{P}_k(x_0)$ d'avoir k glutamates liés, lorsque la vésicule est libérée à la position x_0 , et cette probabilité est donnée par :

$$\mathbb{P}_k(x_0) = \binom{N_g}{k} (\mathbb{P}(x_0))^k (1 - \mathbb{P}(x_0))^{N_g - k}$$

$$\mathbb{P}(x_0) = \kappa \int_{\partial\Omega_{PSD}} u(x|x_0) dS(x)$$

La probabilité d'une configuration $n = (n_1, n_2, n_3, n_4)$ d'avoir n_1 AMPAR liés à 1 glutamate, etc.. est donnée par ($k \leq \min(4N_a, N_g)$)

$$\mathbb{Q}(n|k) = \frac{N_a!}{n_4!n_3!n_2!n_1!(N_a - (n_4 + n_3 + n_2 + n_1))!} \frac{1}{F(k, N_a)}$$

Celle-ci est calculée en choisissant n_4 AMPARs parmi N_a , n_3 parmi $N_a - n_4$, etc.. et $F(k, N_a)$ est le nombre de possibilité de décomposer l'entier k en les entiers 4, 3, 2, et 1 sachant qu'il y a au plus N_a termes. On peut alors calculer les moyennes temporelles de $N_i(t)$ pour $i \in [2, 4]$ et par conséquent les expressions suivantes (S_k désigne l'ensemble des $n = (n_1, n_2, n_3, n_4)$ tels que $4n_4 + 3n_3 + 2n_2 + n_1 = k$) :

$$\mathbb{E}(I_s)(x_0) = \Delta V \sum_{k=1}^{N_g} \sum_{n \in S_k} \vec{n} \cdot \vec{\gamma} \mathbb{Q}(n|k) \mathbb{P}_k(x_0)$$

Par conséquent :

$$\mathbb{E}(I_s)(x_0) = \Delta V \sum_{k=1}^{4N_a} \sum_{n \in S_k} \vec{n} \cdot \vec{\gamma} \mathbb{Q}(n|k) \mathbb{P}_k(x_0) + \Delta V N_a \gamma_4 \left(1 - \sum_{k=0}^{4N_a} \mathbb{P}_k(x_0)\right)$$

$$\mathbb{E}(I_s^2)(x_0) = (\Delta V)^2 \sum_{k=1}^{4N_a} \sum_{n \in S_k} (\vec{n} \cdot \vec{\gamma})^2 \mathbb{Q}(n|k) \mathbb{P}_k(x_0) + (N_a \gamma_4 \Delta V)^2 \left(1 - \sum_{k=0}^{4N_a} \mathbb{P}_k(x_0)\right)$$

On peut par conséquent calculer la variance grâce à la formule suivante :

$$V(I_s)(x_0) = \mathbb{E}(I_s^2)(x_0) - (\mathbb{E}(I_s)(x_0))^2$$

On peut déduire de ces expressions une expression analytique de C (en utilisant la formule donnée page 4).

Simulation du courant synaptique :

Le but de cette partie est d'étudier les influences des différents paramètres du problème sur la variance et l'espérance du courant synaptique, et donc sur le coefficient de variations. On trace pour celà le courant (espérance et variance) ou alors C en fonction d'un paramètre variable pour plusieurs valeurs d'un autre paramètre, où tous les autres sont fixés. On présente ici les observations sur les courbes, qui se trouvent à la fin du document.

Observations : ▷ Pour une vésicule, la contribution la plus grande au courant total est apportée par les récepteurs liés à 2 glutamates, et pour 2 vésicules la contribution la plus grande est celles des récepteurs lié à 4 glutamates (Figure 9).

▷ Si la vésicule est libérée en dehors de la région au dessus de la PSD, l'intensité du courant décroît rapidement, par manque de liaisons récepteur-glutamate (Figure 7).

▷ Le courant est une fonction décroissante de R_{PSD} et de d_r .

▷ Pour une petite taille de l'AZ, et une petite taille de la PSD, les AMPARs sont liés en majorité à 4 glutamates, et dont le courant est plus intense que lorsque la zone d'action est plus grande, avec une PSD petite (Figures 12 et 13). On peut alors interpréter les différences observées sur la figure 11. Ces différences sont dues à des propriétés non linéaires dues aux différentes conductivités. Cependant, le courant synaptique est toujours une fonction décroissante de la taille

de l'AZ (Figure 14).

▷ Pour étudier la stabilité de la réponse synaptique, on utilise le coefficient de variation (C). Pour un rayon d_r fixé, on voit que le C a un minimum en tant que fonction du rayon R_{PSD} , et pour la relation entre AZ et PSD, on a tracé le rayon optimal (celui pour lequel on a un minimum de C) pour R_{PSD} en fonction de d_r . On trouve que ce rayon optimal augmente en fonction de d_r , mais cette relation est non linéaire (Figures 15 et 16).

▷ Pour voir si la taille de la synapse a un effet sur le C, on fixe le rayon $d_r = 50$ nm et on trace C comme une fonction de R_{PSD} pour différentes tailles de la synapse. On trouve que la valeur optimale de R_{PSD} ne dépend pas du rayon synaptique (Figure 18). On observe que le C décroît en fonction du rayon synaptique (Figure 17) et donc les grandes synapses sont plus stables que les petites.

▷ Pour voir si le nombre de molécules de glutamate libérées a une influence sur C, on a tracé C en fonction de R_{PSD} pour différents nombres de glutamates. (3000, 2000, puis 4000). Ceci montre qu'il y a un petit changement dans le minimum de C. (Figure 18)

Maintenant que l'on a mis en place le contexte biologique, on va présenter une méthode mathématique pour déterminer le MFPT dans un domaine quelconque. Ici le cas est plus simple que dans le cas biologique considéré précédemment, car il n'y a pas de condition d'absorption, et il n'y a qu'une seule composante connexe absorbante.

III. TROISIÈME PARTIE : SINGULARITÉ DE LA FONCTION DE NEUMANN :

Le but de cette partie est d'étudier une fonction (de Neumann) qui va servir dans le calcul de l'estimation du MFPT (mean first passage time). Rappel : une expression du premier temps de passage a été utilisée page 6, pour déterminer la probabilité de liaison d'une molécule de glutamate. Elle est définie comme suit :

Définition de la fonction de Neumann :

On considère un ouvert Ω de \mathbb{R}^3 . On suppose qu'il existe un rayon $r > 0$ tel qu'une boule de rayon r puisse rouler librement à l'intérieur de Ω . On note $\partial\Omega$ son bord, que l'on suppose de classe \mathcal{C}^3 . On définit la fonction de Neumann $N(x, y)$ sur $(\Omega \cup \partial\Omega) \times \Omega$ par le système différentiel avec condition aux limites suivant :

$$(S) \begin{cases} \forall (x, y) \in \Omega^2 & \Delta_x N(x, y) = -\delta(x - y) \\ \forall y \in \Omega \quad \forall x \in \partial\Omega & \frac{\partial N}{\partial n_x}(x, y) = -\frac{1}{|\partial\Omega|} \end{cases}$$

Démonstration de l'existence d'une telle fonction :

▷ On considère la fonction définie pour $x \neq \xi$ par

$$T(x, \xi) = \frac{1}{2\pi} \frac{1}{|x - \xi|}$$

La fonction T vérifie $\Delta_x T(x, \xi) = -\delta(x - \xi)$

En effet, pour toute $\varphi \in \mathcal{C}^{c,\infty}(\Omega)$

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \frac{1}{|x-\xi|} \Delta \varphi(x) dx &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \int_{\Omega - B(\xi, \epsilon)} \frac{1}{|x-\xi|} \Delta \varphi(x) dx \\ &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \int_{\partial B(\xi, \epsilon)} \varphi \frac{\partial}{\partial n_x} \left(\frac{1}{|x-\xi|} \right) = -2\pi \varphi(\xi) \end{aligned}$$

Par suite, une distribution L est solution du problème aux frontières précédent si et seulement si $S = L - T$ vérifie le problème de Neumann suivant

$$(S') \begin{cases} \forall (x, y) \in \Omega^2 & \Delta_x S(x, y) = 0 \\ \forall y \in \Omega \quad \forall x \in \partial\Omega & \frac{\partial S}{\partial n_x}(x, y) = -\frac{1}{|\partial\Omega|} + \frac{1}{2\pi} \vec{n}_x \cdot \frac{(x-y)}{|x-y|^3} \end{cases}$$

▷ Pour démontrer l'existence, au sens des distributions, d'une solution à ce problème, on utilise le théorème de Lax-Milgram : On cherche à montrer qu'il existe une solution au problème suivant

$$\begin{cases} (\Omega) & \Delta u = f \\ (\partial\Omega) & \frac{\partial u}{\partial n} = g \end{cases}$$

Où f et g vérifient la relation de compatibilité

$$\int_{\Omega} f = \int_{\partial\Omega} g$$

La formulation variationnelle de ce problème est :

$$\int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla v \, dx + \int_{\Omega} f v \, dx = \int_{\partial\Omega} g v \, d\sigma$$

On se place dans l'espace $(H^1(\Omega))_K = \{u \in H^1(\Omega) / \int_{\Omega} u = 0\}$. Le but est de trouver $u \in H^1(\Omega)$ tel que la formulation variationnelle soit vraie pour tout $v \in H^1(\Omega)$. On considère la forme bilinéaire α sur cet espace définie par :

$$\alpha(u, v) = \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla v \, dx$$

α est bien continue et coercive (On utilise l'inégalité de Poincaré-Wirtinger), donc d'après le théorème de Lax-Milgram, il existe une solution à ce problème variationnel. On note u cette solution. Elle est alors bien solution du problème avec conditions aux limites.

En ce qui concerne la régularité, $x \rightarrow N(x, y)$ est harmonique sur $\Omega - \{y\}$, donc de classe \mathcal{C}^∞ sur ce domaine. De plus, elle est symétrique et T est strictement plus singulière au voisinage de $\Omega^2 - \{(x, x) / x \in \Omega\}$ [1].

Bilan : $N(x, \xi) = \frac{1}{2\pi|x-\xi|} + v(x, \xi)$ où v est de classe \mathcal{C}^∞ sur $\Omega^2 - \{(x, x) / x \in \Omega\}$

Etude de la singularité de la fonction de Neumann :

Maintenant, on veut une estimation plus fine de la singularité. On utilise pour commencer la troisième formule de Green sur $x \mapsto N(x, y)$ et $x \mapsto v(x, z)$, avec $z \in \Omega$ (On peut considérer toutes les équation suivantes comme limites des formules de Green sur une suite de fonction f_n de classe \mathcal{C}^∞ à support compact qui converge vers N au sens des distributions), et donc :

$$\int_{\Omega} [N(x, y) \Delta_x v(x, z) - v(x, z) \Delta_x N(x, y)] dx = v(y, z) + \int_{\Omega} N(x, y) \frac{1}{|\Omega|} dx - \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} v(x, z) dx$$

De plus

$$\int_{\partial\Omega} [N(x, y) \frac{\partial v(x, z)}{\partial n_x} - v(x, z) \frac{\partial N(x, y)}{\partial n_x}] dS_x = \int_{\partial\Omega} [\frac{1}{2\pi|x-y|} + v(x, y)] \frac{n_x \cdot (x-z)}{2\pi|x-z|^3} dS_x$$

Donc :

$$\int_{\Omega} N(x, y) \frac{1}{|\Omega|} dx - \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} v(x, z) dx = \int_{\partial\Omega} [\frac{1}{2\pi|x-y|} + v(x, y)] \frac{n_x \cdot (x-z)}{4\pi|x-z|^3} dS_x$$

On obtient alors :

$$v(y, z) = -\frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} [N(x, y) - v(x, z)] dx + \int_{\partial\Omega} [\frac{1}{2\pi|x-y|} + v(x, y)] \frac{n_x \cdot (x-z)}{2\pi|x-z|^3} dS_x$$

Pour $(y, z) \in (\partial\Omega)^2$, et $y \neq z$, la partie la plus singulière de l'expression précédente, quand y tend vers z est :

$$v_0(y, z) = \frac{1}{4\pi^2} \int_{\partial\Omega} \frac{n_x \cdot (x-z)}{|x-y||x-z|^3} dS_x$$

On fixe alors $z \in \partial\Omega$, et sans perdre de généralité, on peut supposer $z = 0$. On considère que la frontière de Ω au voisinage de z est suffisamment régulière, et notamment qu'il existe un voisinage $\partial\Omega_z$ qui peut être représenté par :

$$x_3 = \frac{1}{2}L(z)(x_1)^2 + \frac{1}{2}N(z)(x_2)^2 + o(x_1^2 + x_2^2)$$

où (x_1, x_2, x_3) sont les coordonnées génériques d'un point de $\partial\Omega_z$ dans le repère orthonormé direct formé par une base du plan tangent en z et de sa droite orthogonale. Par suite, on montre aisément que

$$v_0(y, 0) \sim \frac{1}{4\pi^2} \int_{D(0, \epsilon)} \frac{(Lx_1^2 + Nx_2^2 - x_3)dx_1dx_2}{\sqrt{(x_1 - y_1)^2 + (x_2 - y_2)^2 + (x_3 - y_3)^2} [x_1^2 + x_2^2 + x_3^2]^{3/2}}$$

On passe alors en coordonnées sphériques, et on obtient :

$$v_0(y, 0) \sim \frac{1}{4\pi^2} \int_0^{2\pi} I(\rho, \varphi, \theta) d\varphi$$

où

$$I(\rho, \varphi, \theta) = \int_0^a \frac{[\frac{1}{2}Lr^2 \cos(\varphi)^2 + \frac{1}{2}Nr^2 \sin(\varphi)^2 + o(r^2)]rdr}{[r^2 + \rho^2 - 2r\rho \sin(\theta) \cos(\varphi - \varphi_0) + O(r^2\rho + r^4)]^{1/2} [r^2 + O(r^4)]^{3/2}}$$

Par conséquent,

$$\begin{aligned} \frac{2I(\rho, \varphi, \theta)}{L \cos(\varphi)^2 + N \sin(\varphi)^2} &\sim \int_0^a \frac{dr}{[r^2 + \rho^2 - 2r\rho \sin(\theta) \cos(\varphi - \varphi_0)]^{1/2}} \\ &= \ln \left(\frac{a - \rho \sin(\theta) \cos(\varphi - \varphi_0) + \sqrt{a^2 + \rho^2 - 2a\rho \sin(\theta) \cos(\varphi - \varphi_0)}}{\rho(1 - \sin(\theta) \cos(\varphi - \varphi_0))} \right) = \ln \frac{1}{\rho} + O(1) \end{aligned}$$

où (r, φ) sont les coordonnées polaires de (x_1, x_2) et $(\rho, \varphi_0, \theta)$ les coordonnées sphériques de y . On déduit de ce qui précède que

$$v_0(y, z) \sim \frac{L(z) + N(z)}{8\pi} \ln \left(\frac{1}{|y-z|} \right) + O(1)$$

En particulier, lorsque $\partial\Omega_z$ est sphérique, on obtient

$$\boxed{N(y, z) = \frac{1}{2\pi|y-z|} + \frac{1}{4\pi R} \ln \left(\frac{1}{|y-z|} \right) + O(1)}$$

Ce développement à l'ordre 2 de la fonction de Neumann au voisinage de sa singularité va nous permettre de donner une évaluation du premier temps de passage. En effet, celui-ci, comme on va le voir dans la suite, vérifie un problème différentiel avec conditions au limites de Neumann, et donc on peut l'exprimer à l'aide d'une intégrale impliquant la fonction de Neumann.

IV. QUATRIÈME PARTIE : ESTIMATION DU TEMPS DE PREMIER PASSAGE :

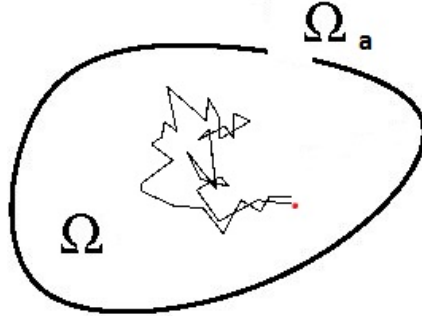


FIGURE 8 – Schéma du domaine Ω

On considère un domaine borné Ω à bord suffisamment régulier dont la frontière est réfléchissante, sauf en un petit trou $\partial\Omega_a$ circulaire de rayon a (a négligeable devant $|\Omega|^{1/3}$) qui est absorbant. On suppose de plus qu'il existe un $R > 0$ telle que toute boule de rayon R fermée tangente à $\partial\Omega$ soit contenue dans Ω^c soit dans $\bar{\Omega}$ et que a est négligeable par rapport à R . Le but de cette partie est de donner une approximation du MFPT, c'est à dire le temps de première absorption moyen, quand a tend vers 0, à partir d'un point de Ω .

On admet ici que le MFPT, noté $u(x)$ pour $x \in \Omega$ est solution du problème aux frontières mixte suivant :

$$\begin{cases} \forall x \in \Omega & \Delta u(x) = -\frac{1}{D} \\ \forall x \in \partial\Omega_a & u(x) = 0 \\ \forall x \in \partial\Omega_r & \frac{\partial u(x)}{\partial n_x} = 0 \end{cases}$$

où D est le coefficient de diffusion. La condition de compatibilité s'écrit :

$$\int_{\partial\Omega_a} \frac{\partial u(x)}{\partial n_x} dS_x = -\frac{|\Omega|}{D}$$

En utilisant les formules de Green, on obtient :

$$u(y) - \frac{1}{D} \int_{\Omega} N(x, y) dx = \int_{\partial\Omega} N(x, y) \frac{\partial u(x)}{\partial n_x} dS_x + C$$

où

$$C = \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} u(x) dx$$

On pose $g(x) = \frac{\partial u(x)}{\partial n_x}$ pour $x \in \partial\Omega_a$. Lorsque $\epsilon \rightarrow 0$, $C \rightarrow +\infty$, donc pour $y \in \partial\Omega_a$, $-C$ est une bonne approximation de $\int_{\partial\Omega_a} N(x, y) g(x) dS_x$, ce qui, compte tenu de ce qui a été montré précédemment, se traduit par l'équation généralisée de Helmholtz suivante (pour $y \in \partial\Omega_a$) :

$$\int_{\partial\Omega_a} g(x) \left[\frac{1}{4\pi} |x - y| + H(x, y) \ln |x - y| + O(1) \right] dS_x = -C$$

où $H(x, y) = -\frac{1}{8\pi} [L(y) + N(y)] \sim -\frac{1}{8\pi} [L(0) + N(0)]$ quand $\epsilon \rightarrow 0$ où on considère que 0 est le centre de $\partial\Omega_a$.

Note sur les équations de Helmholtz [2] : Helmholtz et Rayleigh ont démontré que l'équation

$$\forall y \in D \quad \int_D \frac{1}{2\pi} \frac{g(x)}{|x - y|} dS_x = C$$

où D est un disque de rayon r centré en 0, C une constante, admet pour unique solution la fonction g définie sur le disque D par :

$$g(x) = \frac{2C}{r\pi \sqrt{1 - \frac{|x|^2}{r^2}}}$$

Ici, on développe g en une somme

$$g(x) = g_0(x) + g_1(x) + \dots + g_k(x)$$

où pour tout i tel que $k - 1 \geq i \geq 0$, $g_{i+1}(x) = o(g_i(x))$. On choisit $g_0(x) = \frac{-2C}{a\pi \sqrt{1 - \frac{|x|^2}{a^2}}}$. Alors

$$\frac{1}{2\pi} \int_{\partial\Omega_a} \frac{g_1(x)}{|x - y|} dS_x = \frac{2C}{a\pi} \int_{\partial\Omega_a} \frac{H(x, y) \ln |x - y|}{\sqrt{1 - \frac{|x|^2}{a^2}}} dS_x$$

Dans l'intégrale, on fait le changement de variable $(x, y) = a(\xi, \eta)$ puis en passant en coordonnées polaires, cette dernière équation s'écrit :

$$\frac{1}{2\pi} \int_{\partial\Omega_a} \frac{g_1(x)}{|x - y|} dS_x = 4Ca \int_0^1 \frac{H(a\xi, a\eta) [\ln(a) + \ln |\xi - \eta|]}{\sqrt{1 - r^2}} r dr$$

ce qui pour $\epsilon \rightarrow 0$, s'approxime par :

$$\frac{1}{2\pi} \int_{\partial\Omega_a} \frac{g_1(x)}{|x - y|} dS_x = -\frac{C[L(0) + N(0)]}{2\pi} a \ln(a) + o(a \ln(a))$$

On utilise la résolution de Helmholtz pour en déduire g_1 :

$$g_1(x) = \frac{-C[L(0) + N(0)]}{2\pi} a \ln(a) + o(\ln(a))$$

On a alors l'approximation suivante :

$$g(x) \sim \frac{-C}{a\pi \sqrt{1 - \frac{|x|^2}{a^2}}} \left[1 + \frac{L(0) + N(0)}{2\pi} a \ln(a) \right]$$

On en déduit, en se rappelant que $g(x) = \frac{\partial u(x)}{\partial n_x}$, une approximation du temps moyen d'absorption :

$$E_\tau = \frac{|\Omega|}{4aD[1 + \frac{L(0)+N(0)}{2\pi}a \ln(a) + o(a \ln(a))]}$$

Dans le cas particulier où Ω est une boule de rayon $R > 0$, alors $L(0) + N(0) = \frac{2}{R}$ et par conséquent on obtient :

$$E_\tau = \frac{|\Omega|}{4aD} \left[1 + \frac{a}{\pi R} \ln\left(\frac{R}{a}\right) + o(a \ln(a)) \right]$$

Le but de la partie suivante est, dans un cas légèrement différent de celui déjà considéré, car il y a deux composantes absorbantes, l'une considérée comme une cible, et l'autre comme une cause de fuite (partie latérale de la fente, dans le cas du problème biologique posé au début). Le modèle inclus une source de particules Browniennes. Le but est d'évaluer le flux à travers la partie de fuite. Le résultat généralise celui trouvé dans la seconde partie.

V. CINQUIÈME PARTIE : FUITE À TRAVERS UN CONDUCTEUR DE PARTICULES BROWNIENNES :

Un conducteur de particules Browniennes est un domaine borné Ω . Il y a une source de particules sur à l'intérieur du domaine ou sur la frontière, ainsi qu'une cible, qui est une partie absorbante $\partial\Omega_a$ de $\partial\Omega$. Le reste de la frontière $\partial\Omega_r$ est réfléchissante. Certaines des particules Browniennes peuvent fuir de Ω par un petit trou absorbant noté $S(\epsilon)$. Le problème ici est de calculer la portion du flux qui passe à travers le trou absorbant. La densité de particules Browniennes satisfait le système différentiel suivant, pour tout $x \in \Omega$:

$$\begin{cases} D\Delta u(x) & = 0 \\ \frac{\partial u}{\partial \nu}|_{\partial\Omega_r} & = 0 \\ -D\frac{\partial u}{\partial \nu}|_{\partial\Omega_s} & = \varphi(x) \\ u|_{\partial\Omega_a} = u|_{\partial\Omega_{S(\epsilon)}} & = 0 \end{cases}$$

où φ est la densité de flux de la source sur la frontière. On veut obtenir une expression asymptotique pour le flux à travers $S(\epsilon)$, défini comme :

$$J_\epsilon = D \int_{S(\epsilon)} \frac{\partial u(x)}{\partial \nu} dS_x$$

On commence par trouver le flux pour chaque fonction propre et ensuite, on calcule J_ϵ en utilisant le développement en fonctions propres [1].

Note : Le développement en fonctions propres est justifié par la proposition suivante :

Soit Ω un ouvert borné. Il existe une base hilbertienne $(e_n)_{n \in \mathbb{N}}$ de $L^2(\Omega)$ et une suite $(\lambda_n)_{n \in \mathbb{N}}$ de réels strictement positifs tels que $\lambda_n \rightarrow +\infty$ telles que $e_n \in H_{0,1}(\Omega) \cap C^\infty(\Omega)$ et $e_n|_{\partial\Omega} = 0$ et $\Delta e_n = \lambda_n e_n$ sur Ω

Une fonction propre du problème homogène vérifie :

$$\begin{cases} -D\Delta u_\epsilon(x) = \lambda(\epsilon)u_\epsilon(x) & x \in \Omega \\ \frac{\partial u_\epsilon(x)}{\partial \nu} = 0 & x \in \partial\Omega_s \cup \partial\Omega_r \\ u_\epsilon(x) = 0 & x \in S(\epsilon) \cup \partial\Omega_a \end{cases}$$

On a le développement suivant des valeurs propres [5] :

$$\lambda(\epsilon) = \lambda(0) + \lambda_1\epsilon + o(\epsilon)$$

où $\lambda(0)$ est la valeur propre du problème réduit (c'est à dire pour Ω sans trous). On définit la fonction de Green réduite (sans trous) comme solution du problème mixte avec $D = 1$ suivant :

$$\begin{cases} -\Delta G(x, y) = \delta(x - y) & x, y \in \Omega \\ \frac{\partial G}{\partial \nu}(x, y) = 0 & x \in \partial\Omega_s \cup \partial\Omega_r, y \in \Omega \\ G(x, y) = 0 & x \in \partial\Omega_a, y \in \Omega \end{cases}$$

En multipliant la première équation de ce système par $u_\epsilon(y)$ et en intégrant sur Ω on obtient :

$$u_\epsilon(x) = \frac{\lambda(\epsilon)}{D} \int_{\Omega} G(x, y)u_\epsilon(y)dy + \int_{S(\epsilon)} G(x, y) \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y$$

Avec la condition aux frontière de u_ϵ , par suite, pour tout $x \in S(\epsilon)$:

$$\frac{\lambda(\epsilon)}{D} \int_{\Omega} G(x, y)u_\epsilon(y)dy = - \int_{S(\epsilon)} G(x, y) \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y$$

De plus on a le développement suivant :

$$\int_{\Omega} \lambda(\epsilon)G(x, y)u_\epsilon(y)dy = G_0(\epsilon) + O(|x|)$$

Comme pour la fonction de Neumann, G a la forme :

$$G(x, y) = \frac{1}{2\pi|x - y|} + H(x, y) \ln(|x - y|) + v_S(x, y)$$

pour $x \in \partial\Omega$ et $y \in \Omega \cup \partial\Omega$ où $H(x, y)$ dépend localement des courbures sur la frontière et v_S est une fonction continue. On suppose que H est bornée. On obtient avec ce qui précède, on obtient l'équation de Helmholtz suivante :

$$\frac{G_0(\epsilon)}{D} + O(|x|) = - \int_{S(\epsilon)} \left[\frac{1}{2\pi|x - y|} + H(x, y) \ln(|x - y|) + v_S(x, y) \right] \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y$$

Ceci suggère le développement, comme dans ce qui précède, suivant pour $y \in S(\epsilon)$:

$$\frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} = \frac{C_0(\epsilon)}{\sqrt{1 - \frac{|y|^2}{\epsilon^2}}} + O(|y|)$$

où $C_0(\epsilon)$ est un coefficient indéterminé, c'est à dire :

$$\frac{G_0(\epsilon)}{D} + O(|x|) = - \int_{S(\epsilon)} \left[\frac{1}{2\pi|x - y|} + H(x, y) \ln(|x - y|) + v_S(x, y) \right] \left[\frac{C_0(\epsilon)}{\sqrt{1 - \frac{|y|^2}{\epsilon^2}}} + O(|y|) \right] dS_y$$

et donc pour $x = 0$, on a

$$\begin{aligned} \frac{G_0(\epsilon)}{D} &= \frac{-C_0(\epsilon)\pi\epsilon}{2} + \int_{S(\epsilon)} O(|y|) \left[\frac{1}{2\pi|y|} + H(0, y) \ln(|y|) \right] dS_y \\ &\quad - \int_{S(\epsilon)} C_0(\epsilon) \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{|y|^2}{\epsilon^2}}} [H(0, y) \ln |y| + v_S(0, y)] dS_y + \int_{S(\epsilon)} O(|y|) dS_y \end{aligned}$$

Et il s'ensuit que :

$$\frac{G_0(\epsilon)}{D} = -\left(\frac{\pi\epsilon}{2} + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)\right)C_0(\epsilon) + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)$$

d'où $C_0(\epsilon) = -\frac{G_0(\epsilon) + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)}{D(\frac{\pi\epsilon}{2} + O(\epsilon^2 \ln \epsilon))}$ On a donc le développement du flux suivant :

$$J_\epsilon = 4\epsilon \frac{G_0(\epsilon) + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)}{1 + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)} + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)$$

On veut maintenant déterminer $G_0(\epsilon)$. Pour celà, on intègre la première équation du système différentiel vérifié par u_ϵ . On obtient ainsi :

$$\lambda(\epsilon) \int_{\Omega} u_\epsilon(x) dx = D \int_{S(\epsilon)} \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y + D \int_{\partial\Omega_a} \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y$$

On déduit de ceci :

$$\lambda(\epsilon) \int_{\Omega} u_\epsilon(x) dx = 4\epsilon \frac{G_0(\epsilon) + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)}{1 + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)} + O(\epsilon^2 \ln \epsilon) + D \int_{\partial\Omega_a} \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y$$

$$\lambda(\epsilon) \int_{\Omega} G(0, y) u_\epsilon(y) dy = G_0(\epsilon)$$

On obtient l'équation :

$$\lambda(\epsilon) \int_{\Omega} u_\epsilon(x) dx = \frac{4\epsilon\lambda(\epsilon) + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)}{1 + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)} + O(\epsilon^2 \ln \epsilon) + D \int_{\partial\Omega_a} \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y$$

On obtient alors :

$$\lambda(\epsilon) = \frac{D \int_{\partial\Omega_a} \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y}{\int_{\Omega} u_\epsilon(x) dx} \left(1 + \frac{4\epsilon \int_{\Omega} G(0, y) u_\epsilon(y) dy}{\int_{\Omega} u_\epsilon(x) dx}\right) + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)$$

Remarquons que

$$D \frac{\int_{\partial\Omega_a} \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y}{\int_{\Omega} u_\epsilon(x) dx} = \lambda(0) + O(\epsilon)$$

Evidemment, $u_\epsilon \rightarrow u_0$ quand $\epsilon \rightarrow 0$ où u_0 est la fonction propre du problème réduit correspondant e. Par conséquent,

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \int_{\Omega} G(x, y) u_\epsilon(y) dy + \int_{\Omega} G(x, y) u_0(y) dy$$

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \int_{\partial\Omega_a} \frac{\partial u_\epsilon(y)}{\partial \nu} dS_y = \int_{\partial\Omega_a} \frac{\partial u_0(y)}{\partial \nu} dS_y$$

On trouve alors le développement suivant de J_ϵ :

$$J(\epsilon) = 4\epsilon D u_0(0) + O(\epsilon^2 \ln \epsilon)$$

Par conséquent :

$$J_\epsilon = 4a D p_0(0) + O\left(\frac{a^2}{|\Omega|^{2/3}} \ln\left(\frac{a}{|\Omega|^{1/3}}\right)\right)$$

où $p_0(0)$ est la densité stationnaire réduite au trou.

VI. SIXIÈME PARTIE : AUTRE APPLICATION DU NARROW ESCAPE PROBLEM :

Modèle de Markov pour les réactions chimiques impliquant un petit nombre de molécules

Beaucoup de formules, en chimie, telles que la formule de Smoluchowski [4] font intervenir des concentrations chimiques, notion qui suppose que le milieu contient un très grand nombre de molécules. Par conséquent, elles ne peuvent pas s'appliquer aux réactions chimiques dans des microdomaines, faisant intervenir un petit nombre de molécules.

L'approximation que l'on a obtenue dans la partie IV nous permet d'avoir accès, pour ces réactions, par exemple, au nombre moyen de molécules produit après un temps infini. Considérons un microdomaine Ω et une réaction chimique qui implique seulement quelques espèces, représentée par



avec des constantes de réaction k_1 et k_{-1} . Il y a à l'origine, N_0 molécules, qui diffusent dans Ω avec un coefficient de diffusion D . Elles peuvent se lier à un substrat S qui consiste en un seul site, de taille a petite, situé sur la frontière du microdomaine. On suppose qu'il peut se lier à S un nombre quelconque de molécules. La constante de réaction k_{-1} est aussi le temps moyen pour une molécule diffusive pour se délier, et est donné par la loi d'Arrhenius :

$$k_{-1} = C(T)e^{-\Delta E/k_B T}$$

où T_e est la température, ΔE la barrière énergétique de déliaison. k_1 est donné par la formule trouvée précédemment :

$$k_1 = \frac{4aD}{|\Omega|}$$

Cette formule permet d'exprimer le nombre moyen de molécules P produites après un temps infini :

$$N(\infty) = N_0 \frac{k_1}{k_{-1} + k_1} = \frac{4aD}{4aD + |\Omega|C(T)e^{-\Delta E/k_B T}}$$

BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. Brézis, *Analyse fonctionnelle : théorie et applications* (1999) Dunod
- [2] Lord Rayleigh, *The theory of sound*, 2nd ed., Vol. 2 (1945) Dover
- [3] GL Collingridge, JTR Isaac, YT Wand, *Receptor trafficking and synaptic plasticity* (2004) Nat Rev Neurosci.512 :952-62.
- [4] M. Von Smoluchowski, *Vortrage uber die kinetische Theorie der Materie und der Elektrizitat* (1914) Wien Berlin 123 :2381-2405
- [5] M. J. Ward, W. D. Henshaw, J. Keller, *Summing Logarithmic Expansions for Singularly Perturbed Eigenvalue Problems* (1993) SIAM J. Appl. Math, 53, No. 3, pp. 799-828
- [6] Savada, Hillis, Heller, Berenbaum, *Life : the science of Biology* (2009) W. H. Freeman
- [7] Jonas, P., G. Major, and B. Sakmann, *Quantal components of unitary EPSCs at the mossy fiber synapse on CA3 pyramidal cells of rat hippocampus* (1993) J. Physiol. 472 :615-663
- [8] A.Hodgkin, A.Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve* (1952) J. Physiol. 117 :500-544
- [9] G. Daoudal, D. Debanne, *Long-term plasticity of intrinsic excitability : learning rules and mechanisms* (2003) Learn Mem. 106 :456-65.

- [10] Gebhardt, C., and S. G. Cull-Candy, *Influence of agonist concentration on AMPA and kainate channels in CA1 pyramidal cells in rat hippocampal slices* (2006) *J. Physiol.* 573 :371-394
- [11] Zeev Schuss, *Theory and applications of Stochastic Processes - An Analytical Approach* (2009) Springer
- [12] D. Holcman, A. Tafia, *Estimating the synaptic current in a multiconductance AMPA receptor model* (2011) *Biophysical Journal* Volume 101 1-12
- [13] Schuss, Z., A. Singer, and D. Holcman, *The narrow escape problem for diffusion in cellular microdomains* (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 :16098-16103.

FIGURES [12]

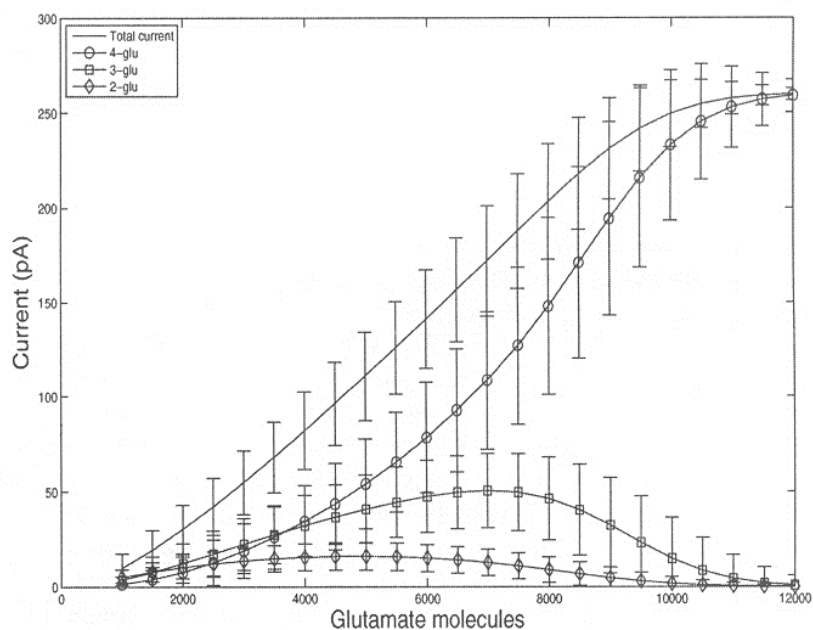


FIGURE 9 – Courant en fonction du nombre de molécules libérées, espérance et variance, contributions des différents états des récepteurs.

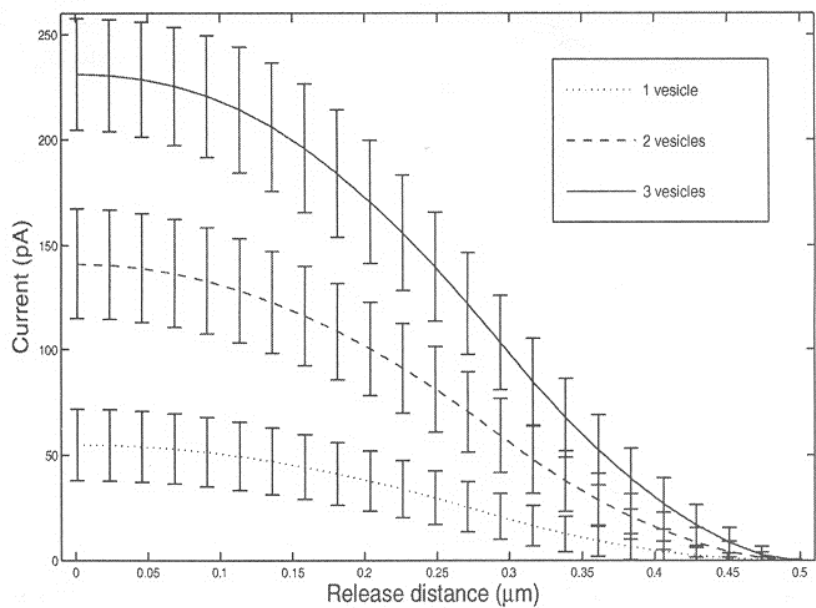


FIGURE 10 – Courant en fonction du point de libération de la vésicule.

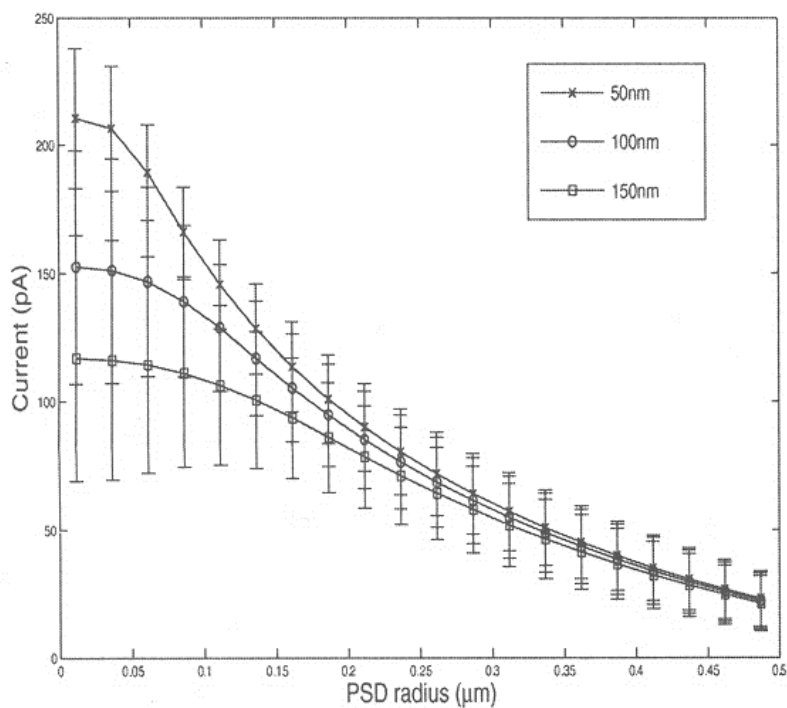


FIGURE 11 – Courant en fonction du rayon de la PSD pour différentes valeurs du rayon de la zone d'action.

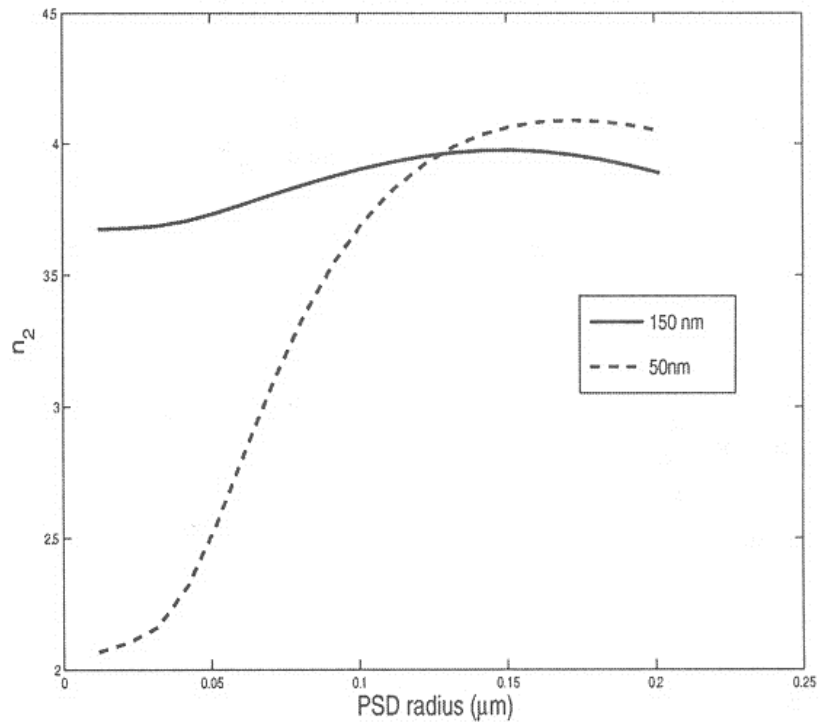


FIGURE 12 – Nombre de récepteur liés à deux glutamates en fonction de R_{PSD} pour deux valeurs différentes de la taille de l'AZ.

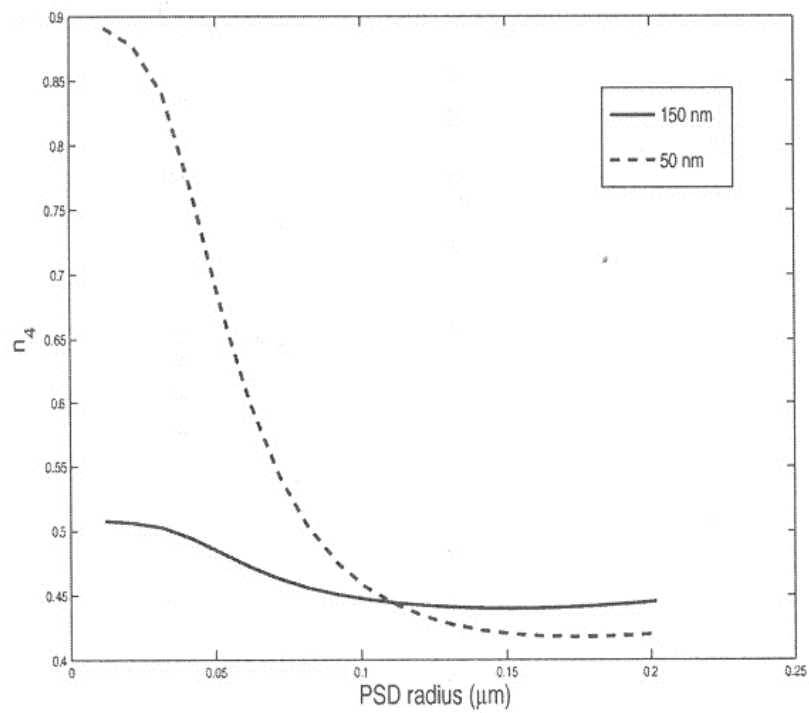


FIGURE 13 – Nombre de récepteur liés à quatre glutamates en fonction de R_{PSD} pour deux valeurs différentes de la taille de l'AZ.

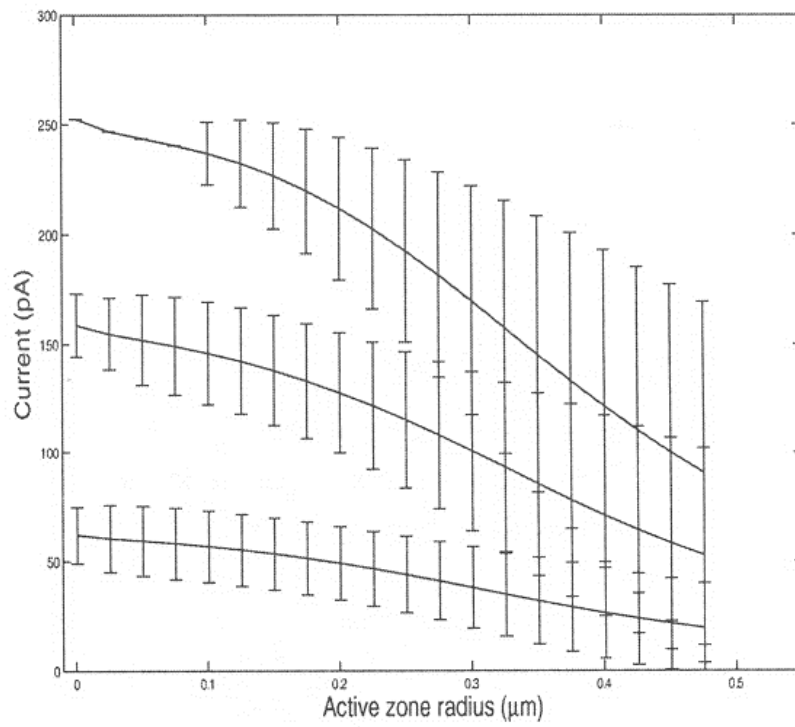


FIGURE 14 – Courant en fonction du rayon d_r de la zone d'action.

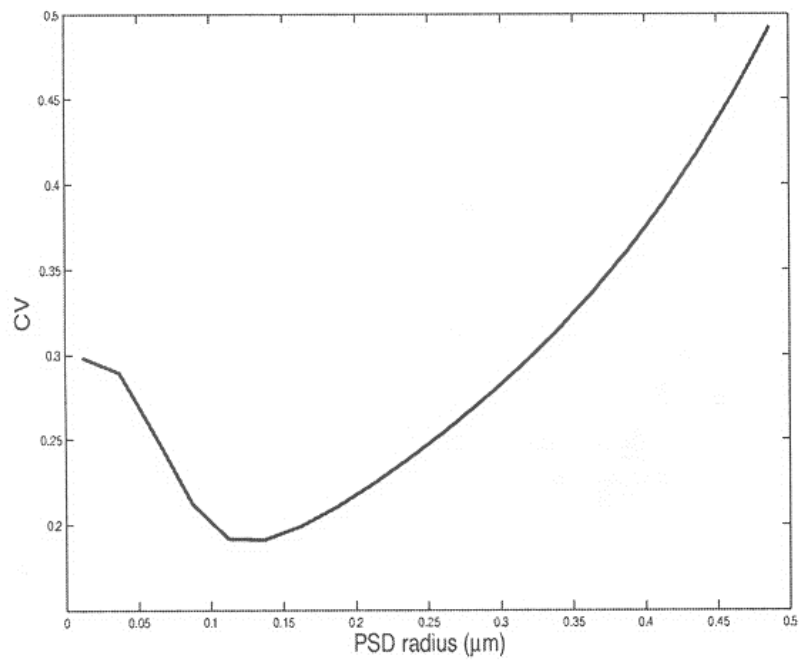


FIGURE 15 – CV en fonction de R_{PSD} .

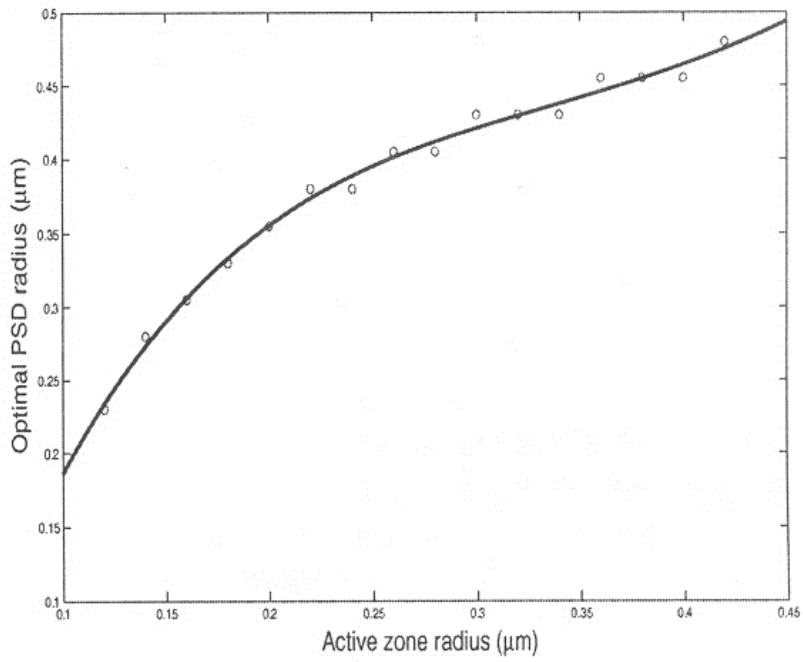


FIGURE 16 – Rayon optimal de R_{PSD} pour différentes valeurs de d_r , et courbe d'interpolation.

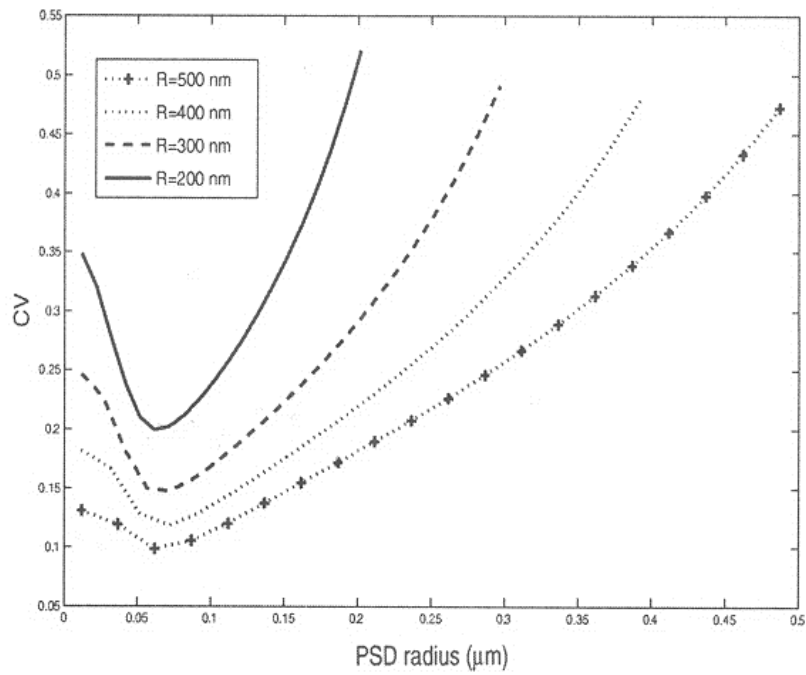


FIGURE 17 – CV en fonction de R_{PSD} pour différentes valeurs du rayon synaptique.

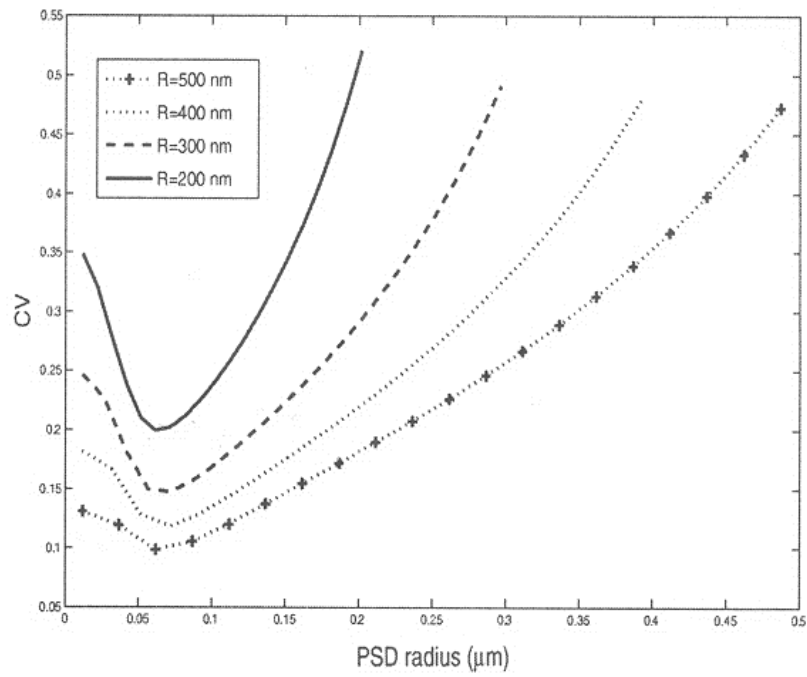


FIGURE 18 – CV en fonction de R_{PSD} pour différentes valeurs du rayon synaptique.

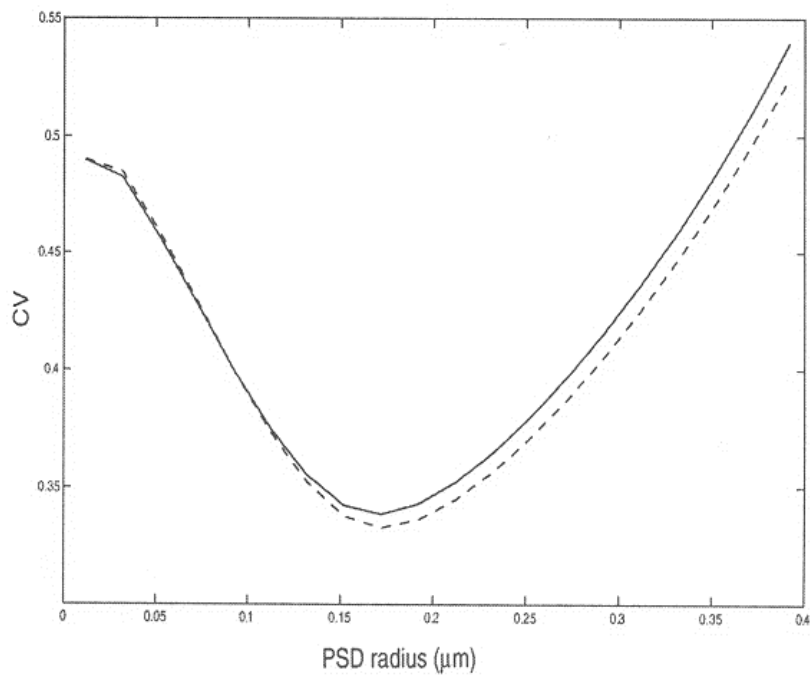


FIGURE 19 – CV en fonction de R_{PSD} .

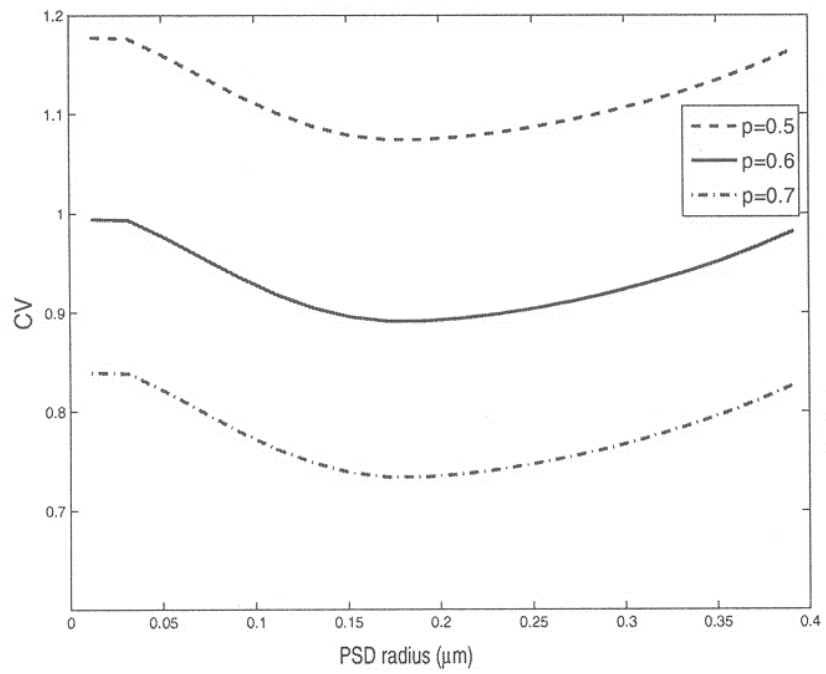


FIGURE 20 – CV en fonction de R_{PSD} pour différentes valeurs de la probabilité de libération.