

PROJETS ENCADRÉS - 7  
MODÈLES DE L'EXCITABILITÉ CELLULAIRE.

EXTRAIT DE : *Systèmes dynamiques et biologie : quelques exemples* J. CLAIREMBAULT, D. CLAUDE, 1996.

---

**But :** résoudre les différents systèmes en utilisant les méthodes vues au projet 6 (on commencera par résoudre les modèles simplifiés). Dans chaque cas on illustrera les différents comportements des équations en faisant varier les paramètres.

---

---

MODÈLES DE L'EXCITABILITÉ CELLULAIRE.

---

Les modèles que nous présentons ici sont tous des modèles à base physiologique, i.e., dont les équations ont été écrites par des biologistes, ou en collaboration avec des biologistes. N'entrent pas dans cette catégorie les modèles de Van der Pol et Van der Mark (**Van der Pol et Van der Mark 1928**) et de Zeeman (**Zeeman 1972**), qui sont des modèles par analogie, systèmes d'équations dont les solutions ressemblent aux courbes expérimentales mais n'ont pas de base physiologique, ou encore, comme le dit G. Israel (ISRAEL 1996), des "modèles de modèles". Un inconvénient majeur de cette démarche par analogie, qui présente néanmoins l'intérêt de capter des éléments "génériques" de la "géométrie du système", réside dans l'aspect trop réducteur de la description de systèmes non linéaires pour lesquels la prise en compte des commandes appliquées à ces systèmes et de leurs interactions est indispensable.

Tout autre est la démarche qui consiste à partir de la physiologie, à simplifier le système d'équations obtenu pour décrire une partie limitée du phénomène étudié. C'est le cas des modèles de FitzHugh et Nagumo (**FitzHugh 1961, Nagumo 1962**), Van Capelle et Durrer (**Van Capelle et Durrer 1980**), Morris et Lecar (**Rinzel 1987, Rinzel et Ermentrout 1989**), présentés à la fin de cette section.

## 1 Les équations de Hodgkin et Huxley

Ces équations (**Hodgkin et Huxley 1952**), qui valurent aux biologistes A. Hodgkin et A. Huxley le prix Nobel, modélisent les phénomènes électriques observés initialement dans l'axone géant de calmar. Elles fournissent aussi bien un modèle de l'excitabilité cellulaire que, en y rajoutant un terme de diffusion, de la propagation de l'influx nerveux (mais on ne présentera ici que l'aspect excitation). Elles décrivent le potentiel d'action, c'est-à-dire la dépolarisation (ou changement de polarité) de la membrane cellulaire, qui est au repos chargée positivement à l'extérieur et négativement à l'intérieur, dépolarisation suivant une entrée passive, i.e. due à une différence de concentration de part et d'autre de la membrane, d'ions sodium et une sortie simultanée d'ions potassium par des canaux membranaires spécifiques. Ces canaux sont commandés par des portes, et les variables dynamiques considérées sont, en plus du potentiel transmembranaire, des "variables de porte" évoluant entre 0 (canaux fermés) et 1 (canaux ouverts). La diffusion des ions dépend du degré d'ouverture des portes, qui dépend à son tour du potentiel transmembranaire  $V$ , donc de la diffusion ionique.

Les 3 premières équations, linéaires et du premier ordre en les 3 premières variables, concernent ces variables de porte (soit  $y$ ), qui représentent la fraction (entre 0 et 1) de canaux ouverts pour un courant ionique donné. Les coefficients  $\alpha_y$  et  $\beta_y$  de ces équations donnent à la fois la constante de temps  $\tau_y = (\alpha_y + \beta_y)^{-1}$  et la valeur d'équilibre  $y_\infty = \alpha_y(\alpha_y + \beta_y)^{-1}$  de la cinétique de chaque variable de porte. Ces valeurs d'équilibre  $y_\infty$  se comportent en fonction du potentiel transmembranaire schématiquement comme un "échelon" (un Arctangente, autour de 0), passant brusquement de 0 à 1, traduisant la fermeture ou l'ouverture des canaux ioniques simultanément pour certaines valeurs du potentiel. C'est dans le comportement des valeurs d'équilibre en fonction du potentiel ( $V \mapsto y_\infty(V)$ ) qu'apparaît le plus clairement le caractère non linéaire de ces équations. La quatrième équation vient tout sommer. Elle résulte de la technique du "potentiel imposé" (voltage clamp) : pour un potentiel donné qu'on va maintenir constant, un générateur externe de courant transmembranaire neutralise à chaque instant

l'effet du courant transmembranaire spontané; le courant produit par ce générateur externe est ainsi à chaque instant et pour chaque valeur du potentiel imposé l'image en miroir du courant engendré par la membrane elle-même. Cette quatrième équation exprime le courant transmembranaire total comme somme des courants ioniques considérés, chacun d'entre eux s'exprimant à l'aide des variables de porte.

Dans les équations ci-après, le " ' " est la dérivation par rapport au temps, les potentiels sont en mV, les conductances  $\overline{g_{Na}}$  et  $\overline{g_K}$  en mmho/cm<sup>2</sup>, et la capacité membranaire  $C_m$  en  $\mu F/cm^2$ .

- Equations pour le courant sodique  $i_{Na}$  :

$$i_{Na} = m^3 h \overline{g_{Na}} (V - V_{Na}), \text{ avec } \overline{g_{Na}} = 120, V_{Na} = -115,$$

$$m' = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m,$$

$$h' = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h,$$

$$\alpha_m = 0.1 \frac{V + 25}{e^{\frac{V+25}{10}} - 1}, \beta_m = 4e^{\frac{V}{18}}, \alpha_h = 0.07e^{\frac{V}{20}}, \beta_h = \frac{1}{e^{\frac{V+30}{10}} + 1}.$$

- Equations pour le courant potassique  $i_K$  :

$$i_K = n^4 \overline{g_K} (V - V_K), \text{ avec } \overline{g_K} = 36, V_K = 12,$$

$$n' = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n,$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{V + 10}{e^{\frac{V+10}{10}} - 1}, \beta_n = 0.125e^{\frac{V}{80}}.$$

- Equation pour le courant de fuite  $i_L$  :

$$i_L = \overline{g_L} (V - V_L) \text{ avec } \overline{g_L} = 0.3, V_L = -10.613.$$

- Equation rassemblant tous les courants :

$$V' = -\frac{1}{C_m} (i_{Na} + i_K + i_L), C_m = 1.$$

## 2 Un modèle apparenté pour une cellule pacemaker cardiaque

Le modèle de Noma et Irisawa (**Noma et Irisawa 1982**, venant modifier un modèle un peu antérieur **Yanagihara, Noma, Irisawa 1980**) pour le potentiel transmembranaire E (en millivolts) de la cellule pacemaker du noeud sino-atrial (NSA) est composé de 8 équations différentielles du premier ordre. Il dérive du modèle de Hodgkin et Huxley, mais a la particularité de présenter des solutions périodiques, ce qui décrit bien une cellule douée d'automatisme.

La 8ème équation résulte, comme la 4ème du modèle de Hodgkin et Huxley, de la technique du potentiel imposé, les 7 premières concernant des variables de porte; mais il y a plus de canaux ioniques que dans le modèle de Hodgkin et Huxley. Tous les courants ioniques ne sont pas d'égale importance, et une étude graphique de chaque courant  $i$  en fonction de  $E$  montre que presque toute l'énergie est transportée par les deux premiers courants ( $i_s$  et  $i_k$ ). On peut utiliser cette observation pour simplifier le modèle, en ne retenant que 3 ou 4 équations, ce qui donne toujours un système oscillant (**Guevara et Lewis 1995 ou BELAIR 1995**).

Le courant potassique acétylcholine-dépendant est l'expression du "frein vagal" : une augmentation de la concentration en acétylcholine libre au niveau de la jonction entre extrémité nerveuse et cellule pacemaker provoque un allongement du cycle, c'est-à-dire une baisse de la fréquence cardiaque. L'influence du système sympathique (beaucoup plus lente à se manifester) n'est pas représentée ici. Ce modèle permet de retrouver ainsi la modulation en fréquence du cycle cardiaque par des concentrations variables en acétylcholine, telles qu'elles sont induites par la respiration (**Dexter, Levy et Rudy 1989, Clairambault 1995**) : c'est l'arythmie sinusale respiratoire, phénomène physiologique qui fait battre le coeur plus lentement en expiration qu'en inspiration.

Ce modèle, avec ou sans courant acétylcholine-dépendant, permet aussi d'étudier, en appliquant un courant externe, la bifurcation d'une solution stationnaire (la mort) vers un cycle limite (battements cardiaques réguliers) ou une orbite homocline en dimension 3 (coexistence de potentiels d'action et d'oscillations subliminales), en fonction des valeurs des paramètres (**Guevara et Jongsma 1992**).

- Equations pour le courant sodique-calcique lent  $i_s$  :

$$i_s = df\bar{i}_s, \text{ avec } \bar{i}_s = 15(e^{\frac{E-40}{25}} - 1),$$

$$d' = \alpha_d(1 - d) - \beta_d d,$$

$$f' = \alpha_f(1 - f) - \beta_f f,$$

$$\alpha_d = \frac{1.2}{1 + e^{-\frac{E}{12}}}, \beta_d = \frac{0.25}{1 + e^{\frac{E+30}{8}}}, \alpha_f = \frac{0.0007(E + 45)}{e^{\frac{E+45}{9.5}} - 1}, \beta_f = \frac{0.036}{1 + e^{-\frac{E+21}{9.5}}}.$$

- Equations pour le courant potassique  $i_k$  :

$$i_k = p\bar{i}_k, \text{ avec } \bar{i}_k = 0.91\left(\frac{e^{0.0277(E+90)} - 1}{e^{0.0277(E+40)}}\right),$$

$$p' = \alpha_p(1 - p) - \beta_p p,$$

$$\alpha_p = \frac{0.008}{1 + e^{-\frac{E+4}{13}}}, \beta_p = \frac{0.00017(E + 40)}{e^{\frac{E+40}{13.3}} - 1}.$$

- Equations pour le courant  $i_h$  (ou "funny" current  $i_f$ ) :

$$i_h = q\bar{i}_h, \text{ avec } \bar{i}_h = 0.2(E + 25),$$

$$q' = \alpha_q(1 - q) - \beta_q q,$$

$$\alpha_q = 0.00034\frac{E + 100}{e^{-\frac{E+100}{4.4}} - 1} + 0.0000495, \beta_q = 0.0005\frac{E + 40}{1 - e^{-\frac{E+40}{6}}} + 0.0000845.$$

- Equations pour le courant sodique rapide  $i_{N_a}$  :

$$i_{N_a} = h m^3 \bar{i}_{N_a}, \text{ avec } \bar{i}_{N_a} = 0.5(E - 40),$$

$$h' = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h,$$

$$m' = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m,$$

$$\alpha_h = 0.001209e^{-\frac{E+20}{6.534}}, \beta_h = 0.0005\frac{1}{e^{-\frac{E+30}{10}} + 1}, \alpha_m = \frac{E + 37}{1 - e^{-\frac{E+37}{10}}}, \beta_m = 40e^{-0.056(E+62)}.$$

- Equations pour le courant potassique ACh-dépendant  $i_{k\_ACh}$   
( [ACh] est en nanomoles, p.ex. [ACh]=50 ) :

$$i_{k\_ACh} = u\bar{i}_{k\_ACh}, \text{ avec } \bar{i}_{k\_ACh} = 0.27(E + 90),$$

$$u' = \alpha_u(1 - u) - \beta_u u,$$

$$\alpha_u = \frac{0.01232}{1 + \frac{4200}{[ACh]}}, \beta_u = 0.01e^{0.0133(E+40)}.$$

- Equation pour le courant de fuite  $i_L$  :

$$i_L = 1.2(1 - e^{-\frac{E+60}{25}}) + 0.15\frac{E - 2}{1 - e^{-\frac{E-2}{5}}}.$$

- Equation rassemblant tous les courants :

$$E' = -\frac{1}{C_m}(i_s + i_k + i_{N_a} + i_{k\_ACh} + i_L), C_m = 1.$$

- Un jeu de valeurs initiales raisonnables (Guevara et Jongsma 1992) :

$$d_0 = -0.030477, f_0 = 0.86991, p_0 = 0.2089, h_0 = 0.92720,$$

$$m_0 = 0.06426, q_0 = 0.012767, u_0 = 0.1, E_0 = -60.$$

### 3 Des modèles simplifiés des précédents

Le modèle de FitzHugh-Nagumo (**FitzHugh 1961, Nagumo 1962**) tente de faire la synthèse entre les équations de Hodgkin et Huxley et le modèle de Van der Pol (c'est un modèle du modèle de Hodgkin et Huxley ; il a été aussi utilisé, comme celui de Hodgkin et Huxley, dans l'étude de processus de diffusion, en ajoutant un terme en  $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ , mais cet aspect ne sera pas abordé ici). Une première simplification consiste à remarquer que la dynamique de la variable 3 de Hodgkin et Huxley est beaucoup plus rapide que celle des autres variables de porte, et qu'on peut la remplacer par sa valeur d'équilibre  $m_\infty$ . On peut faire subir le même sort à  $h$ , et approcher le modèle de dimension 2 qui en résulte par le système sans dimension suivant (en reprenant les notations de **MURRAY 1993**) :

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= f(v) - w + I_a, \\ \frac{dw}{dt} &= bv - \gamma w,\end{aligned}$$

avec  $f(v) = v(a - v)(v - 1)$ ,  $0 < a < 1$ ,  $b > 0$ ,  $\gamma > 0$  (p.ex.  $a = 0.25$ ,  $b = \gamma = 0.002$ ). Ici,  $v$  joue le rôle du potentiel membranaire, et  $w$  celui d'une variable générale d'excitabilité.  $I_a$  joue le rôle d'un courant externe de stimulation, à faire varier comme un paramètre pour passer de solutions stationnaires à des solutions périodiques (voir **MURRAY 1993** pp. 161 sq.).

Le modèle de Van Capelle et Durrer (**Van Capelle et Durrer 1980**) suit la même idée d'une réduction à un modèle bidimensionnel. Il a été utilisé pour étudier également les bifurcations de Hopf provoquées soit par la variation d'un paramètre interne au modèle, soit par l'application d'un courant externe (**Landau 1990**) mais aussi le couplage entre cellules cardiaques, et en particulier l'entraînement d'une cellule non pacemaker par une cellule pacemaker : voir **Landau 1987**. On trouvera dans ces deux articles une description explicite du modèle.

En mélangeant une dynamique rapide de type FitzHugh-Nagumo à une dynamique lente obtenue en couplant dynamiquement aux autres variables le paramètre  $I_a$  ci-dessus, c'est-à-dire en rajoutant une troisième équation au système, Morris et Lecar, puis J. Rinzel (**Morris et Lecar 1981, Rinzel 1987, Rinzel et Ermentrout 1989, Wang et Rinzel 1995**) obtiennent une modélisation des phénomènes de décharge neuronale en bouffées (*bursts*) qui s'observent expérimentalement dans la transmission de l'influx nerveux, mais aussi par exemple dans la sécrétion pulsatile d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas (**Chay et Keizer 1983**). De telles bouffées semblent liées à la dynamique lente de l'accumulation intracellulaire de calcium, et de son élimination. Les équations (sans dimension) de Morris-Lecar ainsi modifiées s'écrivent, en suivant **Rinzel et Ermentrout 1989** :

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= -\overline{g_{C_a}} m_\infty(v)(v - 1) - \overline{g_K} w(v - v_K) - \overline{g_L}(v - v_L) + i, \\ \frac{dw}{dt} &= \varphi \frac{w_\infty(v) - w}{\tau_w(v)}, \\ \frac{di}{dt} &= \varepsilon(v^* - v - \alpha i)\end{aligned}$$

$$\text{avec : } m_\infty(v) = \frac{1}{2} \left[ 1 + \tanh\left(\frac{v - v_1}{v_2}\right) \right],$$

$$w_\infty(v) = \frac{1}{2} \left[ 1 + \tanh\left(\frac{v - v_3}{v_4}\right) \right], \quad \tau_w(v) = \left( \cosh\left(\frac{v - v_3}{2v_4}\right) \right)^{-1},$$

$v_1 = -0.01$ ,  $v_2 = 0.15$ ,  $v_3 = 0.1$ ,  $v_4 = 0.145$ ,  $\overline{g_{C_a}} = 1$ ,  $\overline{g_K} = 2$ ,  $\overline{g_L} = 0.5$ ,  $v_k = -0.7$ ,  $v_L = -0.5$ ,  $v^* = -0.22$ ,  $\varepsilon = 0.002$ ,  $\alpha = 0$  (valeurs déterminées pour obtenir des bouffées) ;  $\varphi$  est un paramètre de contrôle, qu'on peut choisir entre 0.2 et 1.