

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

MODÉLISATION DE LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE D'UN NEURONE
BIOLOGIQUE À L'AIDE DE PROCESSUS STOCHASTIQUES

PIERRE-YVES L'ESPÉRANCE
DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES APPLIQUÉES ET GÉNIE INDUSTRIEL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(MATHÉMATIQUES APPLIQUÉES)
JUILLET 2010

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

MODÉLISATION DE LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE D'UN NEURONE
BIOLOGIQUE À L'AIDE DE PROCESSUS STOCHASTIQUES

présenté par : L'ESPÉRANCE, Pierre-Yves

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès Sciences Appliquées

a été dûment accepté par le jury constitué de :

M. LEFEBVRE, Mario, Ph.D., président.

M. LABIB, Richard, Ph.D., membre et directeur de recherche.

M. SAVARD, Pierre, Ph.D., membre.

*Aux reboiseurs de la forêt boréale,
d'ardents travailleurs
je suis fier d'être de votre tribu.*

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, M. Richard Labib pour tout le support qu'il m'a apporté durant cette recherche. Ensuite j'aimerais remercier MM. Mario Lefebvre et Bernard Clément pour leurs judicieux conseils.

Mais plus que tout je tiens à remercier ma muse, Alicia. Merci pour tout !

Sans oublier la docteure Volesky, Johanna et Reshmi qui m'ont littéralement remis sur pied. Merci pour tout !

RÉSUMÉ

Au cœur de la transmission de signaux entre neurones se trouve la synapse. Cette jonction entre deux cellules nerveuses permet l'échange unidirectionnel d'impulsions électriques grâce à divers mécanismes biologiques. L'action de ces mécanismes confère au signal transféré une forme particulière communément appelée potentiel postsynaptique. Ces potentiels se propagent sur la membrane postsynaptique jusqu'au corps du neurone où convergent les autres potentiels reçus des autres synapses. Au point de convergence, les signaux postsynaptiques arrivant à des instants différents y sont tous superposés. Si cette superposition atteint une certaine valeur seuil à un instant donné, le neurone déclenche alors un potentiel d'action qui sera transmis aux neurones voisins via d'autres connexions synaptiques.

L'objectif de cette recherche est d'établir un modèle mathématique de la transmission synaptique selon les différents mécanismes biologiques impliqués afin d'établir une équation analytique des potentiels postsynaptiques. Une telle équation serait particulièrement utile en tant que fonction noyau pour des réseaux de neurones artificiels tels les neurones à impulsions et les réseaux à fonctions de bases radiales. Le modèle mathématique en tant que tel pourrait être utilisé en neuropharmacologie ou encore dans les sciences cognitives.

Afin de modéliser la transmission synaptique, il faut choisir quels mécanismes biologiques sont directement liés au phénomène. À cet effet, le modèle est scindé en quatre étapes. La première est la sécrétion des neurotransmetteurs à partir d'une vésicule du côté présynaptique. Ensuite, ces molécules diffusent en trois dimensions jusqu'à la membrane postsynaptique à partir des conditions initiales imposées par la sécrétion. Lorsqu'une particule rejoint la membrane postsynaptique, elle a une certaine probabilité d'y rencontrer la zone où siègent les récepteurs. À cette étape, si elle rejoint cette zone, elle rencontrera certainement un récepteur. L'activation de ce dernier requiert la fixation consécutive de deux neurotransmetteurs. La dernière étape est l'activation du récepteur entraînant une dépolarisation particulière de la membrane postsynaptique.

Les étapes de sécrétion, diffusion et de réception des neurotransmetteurs sont modélisées à l'aide de processus stochastiques. Plus spécifiquement, la sécrétion initialise aléatoirement les vitesses et positions des particules. L'évacuation des particules hors de la vésicule est caractérisée selon un processus de Poisson.

Trois modèles de diffusion sont présentés. Le premier modèle est basé sur un processus d'Ornstein-Uhlenbeck intégré. Le second comprend un oscillateur harmonique stochastique et le dernier fait intervenir un bruit coloré plutôt qu'un bruit blanc. L'étape de la réception dépend entièrement de la sécrétion et de la diffusion. À cette étape, les temps de premier

passage ainsi que les probabilités d'atteinte de la zone des récepteurs sont établis.

L'étape de l'activation est modélisée à l'aide des propriétés électriques de la membrane postsynaptique. Un cadre théorique est développé pour chacune des étapes. Ensuite, des simulations de transmission synaptique sont effectuées afin d'obtenir la courbe de la dépolarisation postsynaptique. Subséquemment, une analyse statistique est effectuée afin d'établir quels paramètres du modèle ont une influence prépondérante sur la courbe. Les résultats qui découlent permettent de faire des simplifications au modèle afin d'établir une équation analytique.

L'analyse statistique révèle qu'il est possible de négliger l'étape de diffusion puisque la sécrétion est l'étape qui influence le plus la forme de la courbe. Conséquemment, il n'est plus nécessaire de faire évoluer les neurotransmetteurs dans un espace tridimensionnel, une seule dimension est nécessaire. À l'aide de ces simplifications, il est alors possible d'obtenir une fonction analytique pour les potentiels postsynaptiques.

En effectuant des simulations où les paramètres sont fixés à certaines valeurs biologiquement plausibles, on obtient des courbes de dépolarisation qui sont similaires à ce qui fut mesuré dans d'autres études. De plus, les courbes obtenues à l'aide de l'équation analytique concordent avec les courbes obtenues à l'aide de simulations.

ABSTRACT

The synapse is at the heart of signal transfer between neurons. Multiple biological mechanisms are responsible for this unidirectional exchange of electrical signals. Their actions affect the shape of the transferred impulse usually referred to as postsynaptic potential. These potentials travel along the neuron's membrane, from the synaptic connections to the cell body. There, signals arriving at different times are superposed. When this superposition reaches a threshold value, the neuron fires an action potential through its axon. This action potential will itself trigger other synaptic transmissions.

The aim of this research is to establish a mathematical model of such a chemical synapse in order to find an analytical function for the postsynaptic potential. This equation would be particularly useful in the field of artificial neural networks such as the spiking neuron and the radial basis function network. Moreover, the mathematical model itself would be of interest in the field of neuropharmacology and in cognitive sciences.

The model is presented according to four successive steps. The first one is the release of the neurotransmitters from a vesicle on the presynaptic end. Following their secretion, the particles diffuse into a three-dimensional cleft. Once they have diffused, they reach the postsynaptic membrane on which a specific zone contains the totality of the receptors. If they fall into that zone they will certainly encounter a receptor, otherwise they are absorbed. In order to be in an active state, a receptor requires the fixation of two neurotransmitters. Following the activation, the postsynaptic membrane will be depolarized according to its electrical properties and the opening properties of the receptor.

The steps of release, diffusion and reception at the membrane are associated with different stochastic processes. For instance, the release initializes the random positions and velocities of the particles. They escape the vesicle according to a Poisson process.

Three diffusion processes are presented. The first one is based on an integrated Ornstein-Uhlenbeck process with random initial conditions. The second one includes a radial stochastic oscillator and the third includes a coloured noise instead of the usual white noise. The reception step depends on the release and the diffusion. Indeed, it defines the first passage time to the postsynaptic end. Furthermore, the probability of reaching the receptor zone is also established by this step. The activation of a receptor is a deterministic step as it depends solely on the electrical properties of the membrane and the receptor.

For each step, a theoretical framework is established. From this framework, simulations are performed in order to obtain the postsynaptic potential curves. Statistical analyses are performed on the simulations in order to determine how the model's parameters affect the

potential curves. These analyses enable us to simplify the model and obtain an analytical representation of the postsynaptic potentials.

With a biologically plausible set of parameters, the simulations produce curves that are similar to the ones measured and published in earlier papers. Furthermore, the curves obtained with the analytical model fit the ones produced by the simulations. Thus, the aim of the research has been reached.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	iii
REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ	v
ABSTRACT	vii
TABLE DES MATIÈRES	ix
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES FIGURES	xii
LISTE DES ANNEXES	xv
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xvi
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1 Définitions et concepts de base	2
1.1.1 La structure du neurone	2
1.1.2 La transmission synaptique	3
1.1.3 Signal et membrane du neurone	4
1.1.4 Résumé	5
1.2 Éléments de la problématique	6
1.3 Objectifs de recherche	8
1.4 Plan du mémoire	8
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE	9
2.1 Rappel historique	9
2.2 Découvertes contemporaines	10
2.3 Les modèles actuels de la synapse	11
2.4 Résumé	13
CHAPITRE 3 DÉTAILS DE LA SOLUTION	14
3.1 Les modèles	14

3.1.1	Considérations préliminaires	15
3.1.2	La sécrétion des neurotransmetteurs	16
3.1.3	La diffusion des neurotransmetteurs	18
3.1.4	La réception des neurotransmetteurs sur la membrane postsynaptique	37
3.1.5	L'activation des récepteurs	40
3.1.6	Résumé des trois modèles	46
3.2	Simulations	50
3.2.1	Quelques valeurs numériques	50
3.2.2	Simulation de la sécrétion des neurotransmetteurs	51
3.2.3	Simulation de la diffusion des neurotransmetteurs	52
3.2.4	Simulation de la réception et de l'activation	58
CHAPITRE 4	Résultats et Discussion	60
4.1	Espace de variabilité des paramètres	60
4.2	Tests statistiques	61
4.2.1	Test sur $T_L(t)$	62
4.2.2	Test sur le couple $X(t)$ et $Y(t)$ du premier modèle	64
4.2.3	Test sur le tandem $X(t)$ et $Y(t)$ du troisième modèle	66
4.3	Tests sur les paramètres	67
4.3.1	Analyse statistique du premier modèle	70
4.3.2	Analyse statistique du second modèle	74
4.3.3	Analyse statistique du troisième modèle	75
4.4	Solution analytique	76
CHAPITRE 5	CONCLUSION	83
5.1	Synthèse des travaux	83
5.2	Limitations de la solution proposée	84
5.3	Améliorations futures	84
RÉFÉRENCES		86
ANNEXES		91
A.1	Premier modèle	91
A.2	Deuxième modèle	100
A.3	Troisième modèle	111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1	Constantes	50
Tableau 4.1	Paramètres	60
Tableau 4.2	Valeurs de référence pour les variables du modèle	61
Tableau 4.3	Résumé des analyses de variances du deuxième modèle	75
Tableau 4.4	Résumé des analyses de variances du troisième modèle	75
Tableau A.1	Plan expérimental et résultats pour le premier modèle	91
Tableau A.2	Plan expérimental et résultats pour le deuxième modèle	100
Tableau A.3	Plan expérimental et résultats pour le troisième modèle	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Courbes de potentiels postsynaptiques tirées de Furshpan et Potter (1959)	1
Figure 1.2	Schéma d'un neurone	3
Figure 1.3	Schéma d'une synapse	3
Figure 1.4	Schéma de potentiels postsynaptiques excitateurs (tension au repos = $0mV$)	5
Figure 1.5	Schéma d'un potentiel d'action (tension au repos = $0mV$)	6
Figure 3.1	Étapes de la transmission synaptique	14
Figure 3.2	Fonction d'autocorrélation du bruit coloré d'après l'équation (3.68) sur une molécule de glutamate à 310K	36
Figure 3.3	États possibles pour un récepteur du modèle	41
Figure 3.4	Schéma d'une mesure de courant produit par un seul récepteur	42
Figure 3.5	Schéma du circuit électrique représentant un morceau de membrane et un récepteur	43
Figure 3.6	Exemple de dépolarisation suite à l'activation d'un récepteur	44
Figure 4.1	Erreur absolue de $f_{TL}(\epsilon)$	63
Figure 4.2	Histogramme moyen des temps de premier passage simulés	64
Figure 4.3	Histogramme des distances radiales simulées	65
Figure 4.4	Histogramme des distances radiales simulées	66
Figure 4.5	Courbes superposées des PP pour les trois modèles	67
Figure 4.6	Courbes superposées des PP pour les trois modèles, mises à l'échelle	68
Figure 4.7	Courbes de potentiels postsynaptiques tirées de Furshpan et Potter (1959)	69
Figure 4.8	Diagramme de Pareto pour V_{max} du premier modèle tiré de Statistica [®]	70
Figure 4.9	Diagramme de Pareto pour t_{max} du premier modèle tiré de Statistica [®]	71
Figure 4.10	Diagramme de Pareto pour γ_3 du premier modèle tiré de Statistica [®]	73
Figure 4.11	Diagramme de Pareto pour β_4 du premier modèle tiré de Statistica [®]	74
Figure 4.12	Courant injecté	78
Figure 4.13	Graphique de la courbe analytique de la dépolarisation postsynaptique	79
Figure 4.14	Graphique de l'erreur absolue entre la simulation et le modèle analytique	80
Figure 4.15	Courbes de potentiels postsynaptiques tirées de Furshpan et Potter (1959)	81
Figure 4.16	Courbes superposées des PP pour les trois modèles	81

Figure 4.17	Graphique de la courbe analytique de la dépolarisation postsynaptique	82
Figure A.1	ANOVA de tous les effets possibles sur V_{max} du premier modèle, tiré de Statistica [®]	92
Figure A.2	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur V_{max} du premier modèle, tiré de Statistica [®]	93
Figure A.3	Tableau de régression sur V_{max} du premier modèle, tiré de Statistica [®]	93
Figure A.4	ANOVA de tous les effets possibles sur t_{max} du premier modèle, tiré de Statistica [®]	94
Figure A.5	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur t_{max} du premier modèle, tiré de Statistica [®]	95
Figure A.6	Tableau de régression sur t_{max} du premier modèle, tiré de Statistica [®]	95
Figure A.7	ANOVA de tous les effets possibles sur γ_3 du premier modèle, tiré de Statistica [®]	96
Figure A.8	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur γ_3 du premier modèle, tiré de Statistica [®]	97
Figure A.9	Tableau de régression sur γ_3 du premier modèle, tiré de Statistica [®]	97
Figure A.10	ANOVA de tous les effets possibles sur β_4 du premier modèle, tiré de Statistica [®]	98
Figure A.11	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur β_4 du premier modèle, tiré de Statistica [®]	99
Figure A.12	Tableau de régression sur β_4 du premier modèle, tiré de Statistica [®]	99
Figure A.13	ANOVA de tous les effets possibles sur V_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	101
Figure A.14	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur V_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	102
Figure A.15	Tableau de régression sur V_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	102
Figure A.16	Diagramme de Pareto pour V_{max} du deuxième modèle	103
Figure A.17	ANOVA de tous les effets possibles sur t_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	104
Figure A.18	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur t_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	105
Figure A.19	Tableau de régression sur t_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	105
Figure A.20	Diagramme de Pareto pour t_{max} du deuxième modèle	105
Figure A.21	ANOVA de tous les effets possibles sur γ_3 du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	106

Figure A.22	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur γ_3 du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	106
Figure A.23	Tableau de régression sur γ_3 du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	107
Figure A.24	Diagramme de Pareto pour γ_3 du deuxième modèle	107
Figure A.25	ANOVA de tous les effets possibles sur β_4 du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	108
Figure A.26	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur β_4 du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	108
Figure A.27	Tableau de régression sur β_4 du deuxième modèle, tiré de Statistica [®]	109
Figure A.28	Diagramme de Pareto pour β_4 du deuxième modèle	109
Figure A.29	ANOVA de tous les effets possibles sur V_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	112
Figure A.30	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur V_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	113
Figure A.31	Tableau de régression sur V_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	113
Figure A.32	Diagramme de Pareto pour V_{max} du troisième modèle	114
Figure A.33	ANOVA de tous les effets possibles sur t_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	115
Figure A.34	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur t_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	116
Figure A.35	Tableau de régression sur t_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	116
Figure A.36	Diagramme de Pareto pour t_{max} du troisième modèle	116
Figure A.37	ANOVA de tous les effets possibles sur γ_3 du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	117
Figure A.38	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur γ_3 du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	118
Figure A.39	Tableau de régression sur γ_3 du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	118
Figure A.40	Diagramme de Pareto pour γ_3 du troisième modèle	119
Figure A.41	ANOVA de tous les effets possibles sur β_4 du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	120
Figure A.42	ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur β_4 du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	121
Figure A.43	Tableau de régression sur β_4 du troisième modèle, tiré de Statistica [®]	121
Figure A.44	Diagramme de Pareto pour β_4 du troisième modèle	122

LISTE DES ANNEXES

Annexe A	Analyses statistiques	91
----------	---------------------------------	----

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

PP	Potentiel Postsynaptique
PPE	Potentiel Postsynaptique Excitateur
PPI	Potentiel Postsynaptique Inhibiteur
PA	Potentiel d'Action
NR	Neuro-récepteur
ZA	Zone d'Activation
FDP	Fonction de densité de probabilité

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

Le cerveau humain est un organe extrêmement complexe. Il est constitué de multiples réseaux parallèles de neurones, les cellules à la base du système nerveux. Tous ces neurones communiquent entre eux via les connexions synaptiques. La synapse se trouve donc au cœur de la transmission de l'information dans le cerveau. Modéliser la synapse dans ses moindres détails pour mieux comprendre son comportement en transmission est une tâche ardue. Le côté présynaptique reçoit les influx du neurone en amont. Les influx reçus sont alors grandement modifiés par divers mécanismes biologiques et arrivent du côté postsynaptique selon une forme spécifique de tension électrique, les potentiels postsynaptiques (voir figure 1.1).

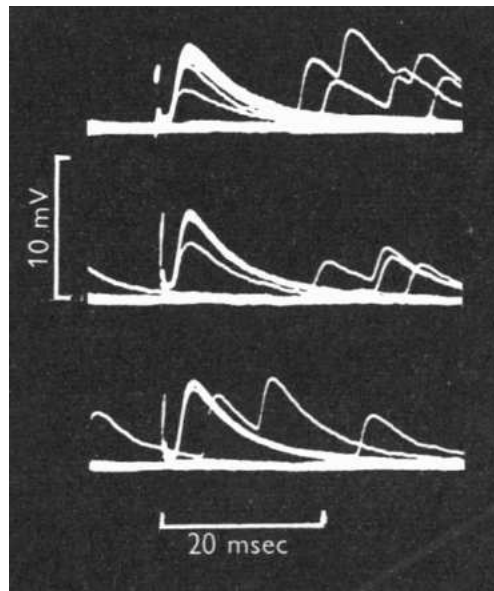


Figure 1.1: Courbes de potentiels postsynaptiques tirées de Furshpan et Potter (1959)

Cette recherche propose un modèle mathématique de la transmission synaptique afin de trouver une équation analytique de ces potentiels postsynaptiques. Nulle part ailleurs peut-on retrouver une telle formule analytique inspirée de la physique d'une synapse. Pourtant, le siècle dernier fut une période d'ébullition dans le domaine des neurosciences. L'avènement d'instruments de mesures précis permit de découvrir que la communication entre neurones était le fruit d'une multitude de mécanismes orchestrés à la microseconde près. Ces mécanismes ont été si bien détaillés qu'il est possible de les modéliser mathématiquement, spécialement

à l'aide de processus stochastiques.

Le sujet de cette recherche est justement la synapse chimique telle qu'on la retrouve dans le cerveau humain. Il est question des processus biologiques permettant l'échange de l'information au niveau de la connexion synaptique et de leur modélisation mathématique selon un ensemble original d'hypothèses.

1.1 Définitions et concepts de base

Afin de bien comprendre le rôle de la synapse dans le calcul neuronal, il faut tout d'abord mettre en évidence sa fonction au sein des neurones. Pour se faire, une brève description du neurone est présentée. Elle débute par la présentation de la structure de cette cellule nerveuse. Ensuite, les bases de la transmission de signaux entre neurones (autrement dit, la transmission de l'information) sont explicitées. Enfin, le tout est résumé de façon à mettre en lumière le rôle essentiel de la synapse à la codification neuronale, i.e. le code qu'utilisent les neurones pour se transmettre de l'information.

1.1.1 La structure du neurone

Le neurone est la cellule de base du système nerveux et du cerveau. Sa spécialisation est la réception et la transmission d'influx nerveux. Sa structure en arbre (voir la figure 1.2) lui permet de contenir jusqu'à 100 000 connections avec d'autres cellules nerveuses via autant de jonctions synaptiques. Les influx nerveux naissent aux synapses et se propagent le long des dendrites jusqu'au corps cellulaire. Un peu plus en aval, à la jonction du corps cellulaire et de l'axone, se trouve le cône d'émergence où sont déclenchés les potentiels d'action. Ces derniers sont des signaux de grande amplitude qui se propagent le long de l'axone sans subir de déformations. Les potentiels d'action sont finalement transmis jusqu'aux terminaisons axoniques.

Certains neurones possèdent des gaines faites de myéline, une matière majoritairement lipidique. On les retrouve à l'axone qu'elles servent à protéger et entretenir ainsi qu'à y propager le signal plus rapidement. Entre chaque gaine se trouve un segment exempt de myéline, les nœuds de Ranvier, où le signal effectue des sauts. En effet, comme les gaines sont isolantes, un potentiel d'action ne peut se propager où elles se situent, il doit alors effectuer un saut entre les gaines ce qui raccourcit son parcours effectif. Une fois que le potentiel d'action se rend aux terminaisons axoniques, il y a transmission synaptique c'est-à-dire que d'autres influx nerveux naissent à d'autres neurones.

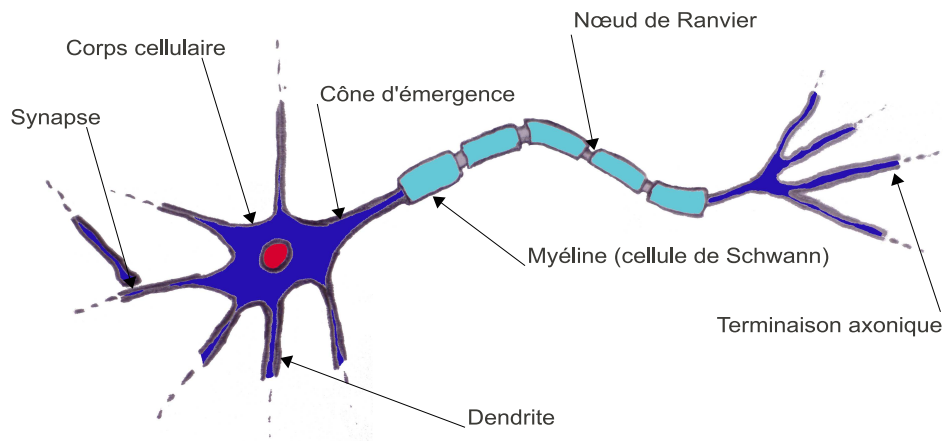


Figure 1.2: Schéma d'un neurone

1.1.2 La transmission synaptique

La synapse est le rapprochement entre le bouton synaptique du neurone en amont, formé par la membrane présynaptique, et une région sur une dendrite du neurone en aval, la membrane postsynaptique, voir la figure 1.3. Entre les deux, baignent des ions et autres molécules organiques dans le liquide interstitiel.

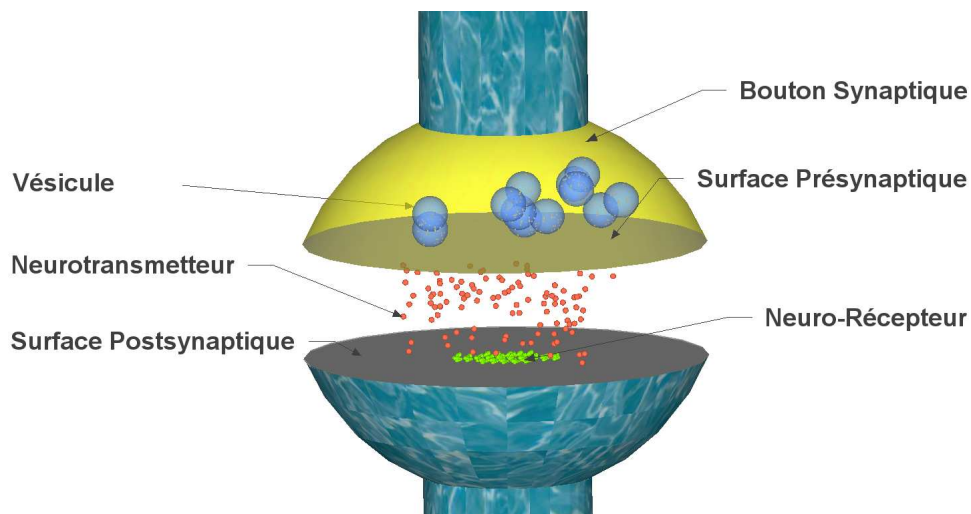


Figure 1.3: Schéma d'une synapse

Dans le bouton synaptique, siègent des vésicules renfermant les neurotransmetteurs, les molécules messagères. Ces vésicules sont constituées d'un morceau de membrane plasmique fermé sur lui-même de forme sphérique. Lorsqu'un potentiel d'action rejoint une terminaison axonique, une ou plusieurs vésicules se fusionnent à la membrane présynaptique. Lors de cette

fusion, les neurotransmetteurs sont sécrétés dans le liquide interstitiel de la fente synaptique. Une fois relâchés, ces messagers chimiques diffusent jusqu'à la membrane postsynaptique sur laquelle se trouvent les neuro-récepteurs (NR). Ces derniers sont des canaux ioniques qui s'activent lorsqu'un ou plusieurs neurotransmetteurs se fixent à eux. Une fois activés, ils altèrent la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane postsynaptique.

Le signal transmis prend forme à la synapse. Cette forme particulière s'appelle un potentiel postsynaptique (PP). Il existe deux types de PP : excitateurs (PPE) et inhibiteurs (PPI). Les PPE sont dépolarisants et les PPI sont hyperpolarisants. Une dépolarisation entraîne une augmentation du potentiel de la membrane, tandis qu'une hyperpolarisation entraîne une diminution du potentiel. Une synapse ne peut être qu'excitatrice ou inhibitrice, mais pas les deux à la fois. Ce sont les types de neurotransmetteurs et de récepteurs présents qui dictent le signe des PP.

1.1.3 Signal et membrane du neurone

La forme du signal parcourant le neurone est une onde de tension électrique. L'origine de cette tension provient de la différence de potentiel électrochimique entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire. L'onde se propage alors sur la membrane plasmique à partir des sites synaptiques sur les dendrites jusqu'aux terminaisons axoniques. Elle peut prendre deux formes générales :

- des signaux postsynaptiques ou leur superposition temporelle, voir la figure 1.4,
- un potentiel d'action (PA), voir la figure 1.5.

La membrane plasmique est composée d'une double couche lipidique. À certains endroits de la couche, siègent des protéines qui la traversent sur son épaisseur. Ces protéines servent au transport d'ions du milieu extérieur au neurone vers l'intérieur et vice versa. Elles prennent en fait la forme de canaux ioniques activés par la propagation de l'onde de tension. Les canaux sont très sélectifs, ils ne laissent passer qu'un seul type d'ion selon une seule direction.

En général, le milieu extérieur contient une concentration dominante en sodium et l'intérieur du neurone contient une concentration dominante en potassium. Ainsi, certains canaux sont perméables au sodium qu'ils laissent entrer à l'intérieur, d'autres sont perméables au potassium qu'ils laissent sortir, par simple gradient de concentration. Il existe un autre type de molécule transmembranaire appelée pompe sodium/potassium. Cette dernière permet au neurone de refaire le plein en potassium et d'éjecter l'excédent de sodium.

Lorsque l'onde de tension atteint une région de la membrane, les canaux sodiques s'activent les premiers, la membrane débute alors sa dépolarisation. À ce stade, la différence de potentiel de part et d'autre de cette région de la membrane s'élève de quelques mV à partir de sa tension au repos se situant autour de $-70mV$. Après un certain temps, les

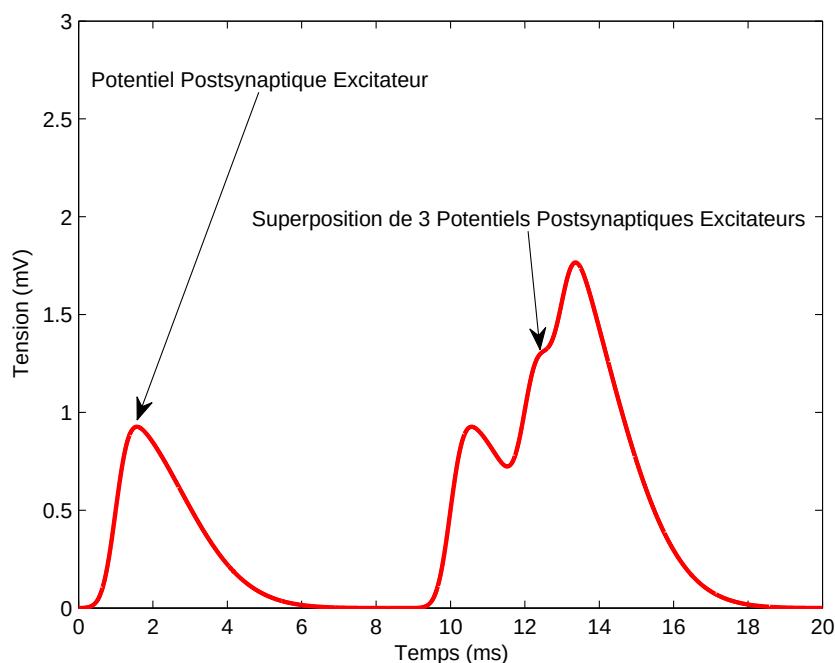


Figure 1.4: Schéma de potentiels postsynaptiques excitateurs (tension au repos = $0mV$)

canaux potassiques s'activent et la tension redescend, c'est la phase de repolarisation. Dans le cas d'un PA, la tension redescend même en deçà de sa valeur au repos, alors les pompes sodium/potassium s'activent afin de rejoindre la tension de repos. La phase sous le potentiel de repos est appelée hyperpolarisation. Ainsi, le signal conserve sa forme en se propageant.

S'il se présente à une région plus d'une onde de tension, elles s'y superposent puisque la membrane est une surface bidimensionnelle. Si cette somme de potentiels atteint une valeur seuil en un point de la membrane, tous les canaux sodiques et potassiques en amont jusqu'au cône d'émergence s'activeront simultanément et le signal prend alors la forme d'un PA. Cependant, la valeur seuil à atteindre est fonction de la concentration en canaux ioniques et on les trouve en plus grande concentration au cône d'émergence. De plus, par sa géométrie, le cône d'émergence est un point naturel de convergence des signaux, voir la figure 1.2. Pour ces deux raisons, la très grande majorité des PA sont déclenchés à partir de ce point.

1.1.4 Résumé

Il apparaît donc clairement que le cœur de la transmission d'information entre neurones se situe à la synapse. L'onde de tension des potentiels postsynaptiques prend forme à cet endroit. La membrane des dendrites et du corps cellulaire est reconnue comme étant le milieu de propagation du signal jusqu'au cône d'émergence. Le traitement du signal par un

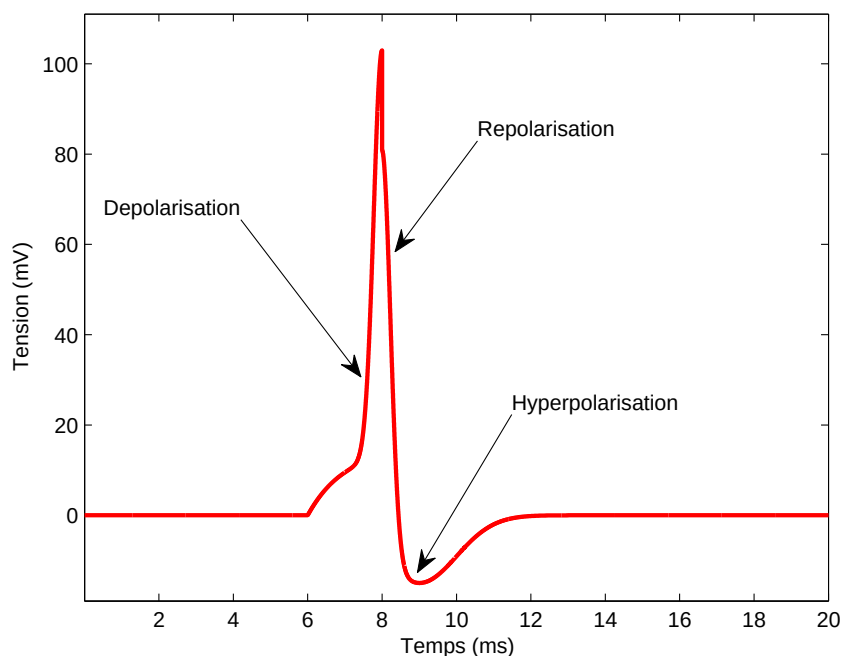


Figure 1.5: Schéma d'un potentiel d'action (tension au repos = $0mV$)

neurone se fait par la superposition des PP et par leur comparaison à une valeur seuil au cône d'émergence. Pour déchiffrer le code neuronal, l'établissement de modèles mathématiques capables de rendre compte de la forme biologique des PP est essentiel afin de pouvoir ensuite établir des modèles mathématiques du code biologique.

1.2 Éléments de la problématique

Le but de cette recherche est l'établissement d'un modèle mathématique d'une synapse du cerveau humain. Une attention particulière doit alors être apportée au parcours des neurotransmetteurs dans la fente synaptique à partir de leur sécrétion hors des vésicules. Le milieu dans lequel évoluent ces messagers chimiques est un bain thermique à la température du corps humain. Leur parcours est empreint de mouvements aléatoires caractérisés, en partie, par cette température. Dans cette optique, un choix approprié de processus de diffusion de ces particules pourrait décrire convenablement leur trajectoires.

Il faut aussi caractériser cette fente synaptique afin de poser les conditions frontières du processus de diffusion, sans oublier d'en poser adéquatement les conditions initiales. Ces dernières dépendront essentiellement de l'étape de sécrétion par fusion d'une vésicule avec la membrane, autrement dit l'exocytose.

Une fois que les particules atteignent la membrane postsynaptique, il faut établir de quelle façon cette dernière réagit à l'arrivée des messagers. Il est donc primordial de connaître la distribution spatiale des récepteurs et leurs interactions avec les transmetteurs. Puisque le signal se propage sur la membrane, ses propriétés électriques ont un effet déterminant sur la forme du signal postsynaptique.

Cette recherche s'articule autour de l'hypothèse selon laquelle une modélisation stochastique des étapes charnières de la transmission synaptique conduit à une fonction des PP qui est biologiquement plausible. La complexité du modèle résiderait alors dans le nombre d'étapes à considérer et leurs enchaînements successifs.

La motivation première de cette recherche est d'utiliser cette fonction de PP comme noyau pour des réseaux de neurones artificiels. Ces derniers sont des outils de calculs sophistiqués constitués d'unités de bases reliées entre elles comme le sont les neurones dans le cerveau. Ces réseaux possèdent plusieurs similarités avec leurs homologues biologiques, dont l'architecture et des calculs effectués massivement en parallèle. Ils sont surtout utilisés pour la reconnaissance statistique de formes tant pour la classification que pour la régression.

L'utilisation d'un tel noyau serait utile pour des réseaux à fonctions de bases radiales ou à neurones impulsionnels. Dans les deux cas le code du réseau consiste en un train d'impulsions de Dirac simulant des PA. Lorsqu'un train d'impulsions est transféré via les connexions synaptiques artificielles, il y a convolution du noyau au train, donnant à chaque pic une étendue temporelle. Tout comme pour le neurone biologique, si cette convolution atteint à un instant donné une valeur seuil, le neurone artificiel déclenche une impulsion à cet instant, sinon il demeure muet. Or, le temps nécessaire à l'atteinte de ce seuil est directement fonction du noyau. Si la forme de ce dernier s'apparente à celle que l'on retrouve à une synapse humaine, il est raisonnable de croire que le comportement d'un tel réseau de neurones artificiels se rapprochera de son homologue biologique.

D'un autre côté, ce modèle pourrait être applicable en neuropharmacologie. Par exemple, en connaissant quantitativement l'effet d'un médicament sur la sécrétion des neurotransmetteurs ou sur l'action des récepteurs, il serait possible de faire varier ces paramètres dans le modèle et voir comment les PP s'en trouvent affectés.

La recherche sur la cognition est en effervescence en ce moment. Avec la baisse constante des prix de matériel informatique, l'intérêt grandissant dans les calculs parallèles avec les microprocesseurs multicœurs et la disponibilité accrue de logiciels libres, il devient envisageable d'utiliser ce modèle à très large échelle afin d'étudier en détails certains processus cognitifs.

1.3 Objectifs de recherche

L'objectif principal de la recherche est d'établir une fonction analytique pour la dépolarisation de la membrane postsynaptique à la suite de l'arrivée d'un PA à la membrane présynaptique.

Il faut tout d'abord établir quels sont les mécanismes biologiques responsables de la transmission synaptique. Parmi ces derniers, il faut choisir ceux qui semblent avoir un impact prédominant sur la forme que prend la dépolarisation postsynaptique. Ensuite, il faut modéliser ces mécanismes à l'aide de processus stochastiques adéquats. Finalement, il faut reproduire le modèle entier à l'aide de simulations et établir une fonction analytique en supposant quelques simplifications.

Une étude comparative entre les résultats issus des simulations et des prédictions de la formule analytique doit être effectuée afin de quantifier l'écart entre les deux et l'impact des simplifications proposées.

1.4 Plan du mémoire

Les propos de ce mémoire sont séparés en quatre parties. La revue de littérature placera cette recherche dans son contexte scientifique en énumérant méticuleusement les avancées faites à ce jour dans le domaine de la modélisation synaptique. Ensuite, les détails de la solution sont élaborés avec précision et le modèle de la synapse y prendra forme. On y retrouve le cadre théorique afin d'arriver aux représentations analytiques ainsi qu'aux simulations. Ultérieurement, les résultats seront présentés et certaines caractéristiques du modèle seront exhibées de façon à pouvoir faire la comparaison entre les deux représentations dans une discussion. Finalement, les résultats importants obtenus à l'aide du modèle proposé seront résumés, ses limites énoncées et quelques améliorations potentielles seront proposées.

CHAPITRE 2

REVUE DE LITTÉRATURE

Les neurosciences font partie d'un vaste domaine de recherche puisqu'elles représentent plusieurs disciplines aux prises avec le sujet d'étude, le cerveau. Des chercheurs ont écrit plusieurs travaux classiques datant du siècle dernier, depuis la découverte du neurone. Cette revue de littérature présente quelques grandes conclusions de ces classiques dans un rappel historique. Ensuite, quelques découvertes plus contemporaines sont rapportées. Enfin, une attention particulière est portée au sujet d'intérêt, la synapse et ses modèles mathématiques.

2.1 Rappel historique

Depuis les expériences de Galvani (1786), il est de notoriété publique que les nerfs produisent des courants électriques. Seulement, personne ne pouvait fournir d'explications sur le phénomène. À partir de cette découverte cette propriété du nerf fut vastement étudiée et mieux comprise.

D'ailleurs, grâce aux observations de Raymón y Cajal à la fin du XIX^e siècle on sait aujourd'hui que les neurones forment l'unité de base du système nerveux et du cerveau (voir Raymón y Cajal, 1899). Grâce à lui, on sait que le signal neuronal se propage principalement des dendrites vers les terminaisons axoniques, cette découverte est souvent associée à la naissance de la neurobiologie moderne. Cependant, Lapicque fut le premier à élaborer un modèle électrique de la membrane de cellules excitatrices telles les cellules nerveuses (voir Lapicque, 1907). Il constata en effet que de telles membranes étaient excitables grâce à leur semi-perméabilité aux ions en solution.

Quelques années plus tard en 1921, Loewi démontra que des synapses des terminaisons nerveuses du cœur réagissent à certaines molécules, c'est-à-dire qu'elles provoquent des impulsions électriques traversant les neurones suite à une réaction chimique (voir Loewi, 1921). Du même coup, il découvrit la molécule d'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel à la contraction musculaire. En bref, il mit de l'avant la notion de transmission chimique entre les neurones.

Ce n'est que beaucoup plus tard (1952) qu'il fut prouvé hors de tout doute que la transmission dans les synapses des motoneurones¹ s'effectue chimiquement, et ce, grâce à l'étude des potentiels postsynaptiques inhibiteurs (voir Brock *et al.*, 1952). Mais pourtant, il existe

1. neurone spécialisé pour la motricité

bel et bien des synapses non chimiques (dites électriques) seulement, elles sont minoritaires chez les vertébrés et ne présentent aucun intérêt de recherche dans cette étude.

Une autre découverte majeure fut celle de la sécrétion de neurotransmetteurs par *quanta* en 1954 (voir del Castillo et Katz, 1954). Il était alors évident que les messagers chimiques n'étaient pas relâchés de façon continue. Peu de temps après des images en microscopie électronique montrèrent pour la première fois les vésicules synaptiques (voir De Robertis et Bennett, 1955; Palay et Palade, 1955; Rebhun, 1956).

Près d'une cinquantaine d'années après le modèle de Lapicque vint celui de Hodgkin-Huxley (1952) qui introduisit quelques raffinements notables. Ce modèle explique la génération et la propagation des PA sur les axones (voir Hodgkin et Huxley, 1952a). Il tient compte des variations temporelles de conductance de la membrane axonique aux ions de sodium et de potassium (voir Hodgkin *et al.*, 1952; Hodgkin et Huxley, 1952b,c,d). Toutefois, ce modèle n'explique pas les mécanismes biophysiques faisant en sorte que la perméabilité sélective des membranes excitables puisse varier de la sorte dans le temps, mais la notion de canaux ioniques se précise de plus en plus. Il était compris que leur action entraîne la propagation des signaux des synapses aux terminaisons axoniques.

L'idée de récepteurs sensibles à des molécules spécifiques fut introduite de façon hypothétique dès le début du XX^e siècle. C'est en 1948 que les récepteurs sortirent de leur statut spéculatif (voir Ahlquist, 1948). Il était donc tout à fait naturel de penser à la suite des travaux de Loewi et Eccles que la transmission synaptique étant chimique, elle fait donc nécessairement intervenir des récepteurs au niveau des synapses.

Remarquablement, le domaine des neurosciences était si fascinant à cette époque que déjà en 1943 apparaissait la première théorie mathématique des calculs logiques fait par des neurones (voir McCulloch et Pitts, 1943). Le principe de base de cette théorie est la règle du tout-ou-rien caractérisant l'impulsion d'un PA. Ensuite vint le premier modèle de neurone artificiel, le Perceptron (voir Rosenblatt, 1958).

Bref, en un peu moins d'un siècle, l'humanité a franchi un pas de géant dans la compréhension de son plus précieux organe, le cerveau. En identifiant tout d'abord son unité de base et en explorant son fonctionnement il devenait alors possible d'élaborer des théories sur les calculs logiques cérébraux et même créer de petites unités artificielles.

2.2 Découvertes contemporaines

Plus récemment, l'avènement d'instruments de mesures plus précis a permis de pousser encore plus loin la compréhension du fonctionnement des synapses. L'une des plus grandes percées est une technique de haute résolution d'enregistrement des courants ioniques traver-

sant la membrane plasmique. Il était alors possible d'enregistrer la réaction d'un seul et unique canal ionique à l'aide d'une micro-pipette (*patch-clamp*) (voir Hamill *et al.*, 1981).

Cette percée permit de prendre des mesures précises sur la cinétique des différents canaux ioniques (voir Neher, 1992; Sakmann, 1992). À l'aide de ces mesures, des modèles précis de transition d'état des différents canaux ioniques dont les récepteurs ont pu être établis (voir Destexhe *et al.*, 1994b). Ils expliquent comment la probabilité d'ouverture des canaux varie dans le temps en fonction des concentrations de neurotransmetteurs ou par propagation d'une onde de tension.

Les avancées en imagerie, spécialement en microscopie électronique permirent de découvrir la densité postsynaptique. Cette région sur la surface postsynaptique se reconnaît à son apparence sombre sur les images de microscopie. Elle avait déjà été mentionnée lors des premières images prises des synapses. Plus tard, l'identité de certaines des protéines la formant fut découverte (voir Banker *et al.*, 1974). À partir de ce moment, il fut considéré qu'elle pouvait être le siège des multiples récepteurs chimiques.

Vint ensuite la découverte d'un des neuro-récepteurs excitateurs les plus communs, le α -amino-3-hydroxy-5-méthylisooazol-4-propionate (AMPA) (voir Honore *et al.*, 1982). Il est probablement le récepteur le plus étudié à ce jour. Ses caractéristiques électriques furent aussi mesurées à l'aide d'une micro-pipette (voir Vaithianathan *et al.*, 2005). On sait d'ailleurs que pour activer ce récepteur, un minimum de deux neurotransmetteurs doivent s'y lier (voir Clements *et al.*, 1998).

Une autre découverte récente est la mobilité des récepteurs. Ces derniers ne sont pas immuables sur la membrane postsynaptique, ils ont la possibilité de s'y déplacer et le phénomène porte le nom de trafic des récepteurs (voir Lissin *et al.*, 1999). Ce phénomène aurait vraisemblablement un impact sur la transmission synaptique (voir Heine *et al.*, 2008).

2.3 Les modèles actuels de la synapse

Les découvertes présentées précédemment ouvrirent la voie à la modélisation mathématique des phénomènes neuronaux. Comme le sujet de cette recherche ne porte que sur la synapse, le propos se centre ici autour des différents modèles de la connexion synaptique.

Tandis que la plupart des modèles de synapses chimiques sont basés sur des techniques de simulations (voir Barbour, 2001; Cheng *et al.*, 2007; Faber *et al.*, 1992; Franks *et al.*, 2002; Holmes, 1995; Bartol *et al.*, 1991; Kruk *et al.*, 1997; Migliore et Lansky, 1999; Ventriglia et Maio, 2000; Wathey *et al.*, 1979), quelques-uns tentent plutôt d'établir des formules analytiques pour les fonctions biologiques qu'ils étudient (voir Kleinle *et al.*, 1996; Labib, 1999). Un point commun de tous les modèles est de suivre l'évolution des neurotransmetteurs dans la

fente synaptique. Certains se concentrent sur les profils de concentrations des messagers, soit en établissant une équation de diffusion aux dérivées partielles (voir Barbour, 2001; Cheng *et al.*, 2007; Holmes, 1995; Wathey *et al.*, 1979), soit à l'aide d'une méthode de Monte Carlo dans un espace fragmenté (voir Faber *et al.*, 1992; Franks *et al.*, 2002; Bartol *et al.*, 1991; Kruk *et al.*, 1997). Autrement, il est possible de simplement simuler la trajectoire des particules suivant une équation de Langevin sans toutefois chercher à trouver leur densité dans l'espace (voir Ventriglia et Maio, 2000).

Curieusement la question des conditions initiales est traitée de façon accessoire. En effet, rares sont les modèles où les vitesses initiales des particules lors de leur sécrétion sont prises en compte. En effet, il n'y en a qu'un (voir Ventriglia et Maio, 2000). Néanmoins, les positions initiales sont soit distribuées radialement selon la grandeur de l'ouverture de la vésicule (voir Cheng *et al.*, 2007; Holmes, 1995; Kleinle *et al.*, 1996), soit les neurotransmetteurs proviennent tous du même point sur la surface présynaptique (voir Barbour, 2001; Bartol *et al.*, 1991; Faber *et al.*, 1992; Franks *et al.*, 2002; Kruk *et al.*, 1997; Labib, 1999; Ventriglia et Maio, 2000).

Il est surprenant de constater qu'il est si souvent supposé que les messagers apparaissent tous en même temps dans la fente synaptique (voir Barbour, 2001; Cheng *et al.*, 2007; Faber *et al.*, 1992; Franks *et al.*, 2002; Holmes, 1995; Bartol *et al.*, 1991; Kruk *et al.*, 1997; Migliore et Lansky, 1999; Labib, 1999; Wathey *et al.*, 1979). En réalité ils s'y échappent graduellement (voir Khanin *et al.*, 1994).

Il est parfois énoncé que d'après la géométrie de la fente synaptique, étant beaucoup plus large que longue, la distribution de neurotransmetteurs s'uniformise instantanément sur la longueur suite à l'exocytose (voir Barbour, 2001; Holmes, 1995; Wathey *et al.*, 1979). Cette dernière supposition est toutefois quelque peu exagérée. À l'inverse, il est aussi supposé que le temps de diffusion vers la membrane postsynaptique est si court que la diffusion latérale devient négligeable (voir Labib, 1999).

Finalement, en ce qui a trait aux neuro-récepteurs, tous s'accordent sur le fait qu'ils sont concentrés dans des agglomérations sur la membrane postsynaptique. Les récepteurs y sont distribués uniformément. Leur activation se fait dans la plupart des cas selon une cinétique complexe dépendante de la concentration en neurotransmetteurs à proximité de l'agglomération. Dans certains modèles, la synapse dans son ensemble ne se résume qu'à l'activation des récepteurs selon ce type de cinétique et en tenant compte des propriétés électriques de la membrane, ils proposent une explication de l'excitabilité de la membrane (voir Brette, 2006; Destexhe, 1997; Destexhe *et al.*, 1994a,b; Veredas et Mesa, 2006). Cependant, la stochasticité supposée pour la cinétique des récepteurs est souvent trop simpliste, car elle n'est pas basée sur les mécanismes décrits plus haut.

2.4 Résumé

Selon tous les modèles mentionnés dans cette revue de littérature, il faut retenir que quatre mécanismes sont présentés de façon récurrente. En effet, on y énonce la sécrétion des neurotransmetteurs, leur diffusion à travers la fente synaptique, leur réception à la membrane postsynaptique et l'activation des neuro-récepteurs. Ce sont donc ces quatre mécanismes qui seront modélisés dans cette étude.

Il faut retenir de cette revue de littérature qu'on obtiendrait un modèle original en faisant un amalgame des hypothèses précédentes et en appliquant des processus de diffusion qui n'ont pas été utilisés auparavant à cet effet. De plus, certaines hypothèses biologiques du fonctionnement de l'exocytose et de la mobilité des récepteurs n'ont pas encore été intégrées en modélisation.

Il reste donc encore beaucoup d'hypothèses à être mises à l'épreuve et plusieurs modèles originaux peuvent encore voir le jour dans les prochaines décennies.

CHAPITRE 3

DÉTAILS DE LA SOLUTION

3.1 Les modèles

L'étude présentée propose trois modèles différents de synapses chimiques. Chacun ne diffère des autres que par les processus de diffusion utilisés. En effet, trois types distincts de diffusion sont présentés. Le premier est un processus d'Ornstein-Uhlenbeck intégré, le second inclut un oscillateur harmonique stochastique radial et le dernier est caractérisé par l'introduction d'un bruit coloré.

Les trois modèles développés dans cette recherche sont séparés en quatre parties distinctes mais non indépendantes, voir la figure 3.1. Ces quatre parties sont :

1. la sécrétion des neurotransmetteurs par exocytose,
2. la diffusion des neurotransmetteurs à travers la fente synaptique,
3. la réception des neurotransmetteurs à la zone d'activation sur la membrane postsynaptique,
4. l'activation des neuro-récepteurs et la variation de la tension de la membrane postsynaptique qui s'ensuit.

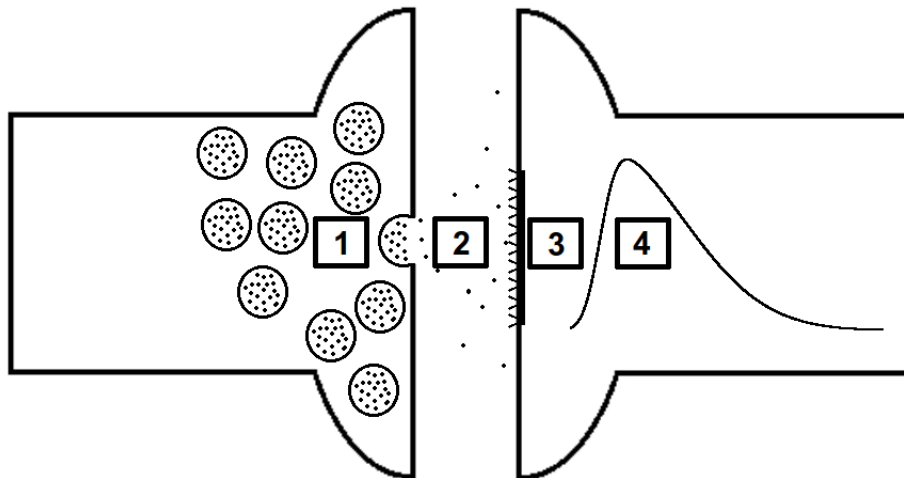


Figure 3.1: Étapes de la transmission synaptique

3.1.1 Considérations préliminaires

La synapse considérée dans cette recherche est de type excitatrice. La principale différence entre une telle synapse et son opposée, l'inhibitrice, est le signe de la polarisation de la membrane postsynaptique. Dans le premier cas, elle est positive tandis que dans le second elle est négative.

Les neurotransmetteurs présents à la synapse considérée ont une forme sphérique de rayon r et une masse m leur est attribuée. Lors de leur diffusion à travers la fente synaptique, ils sont soumis à une force de frottement visqueux due au liquide interstitiel. Cette force obéit à la loi de Stokes, elle est donc proportionnelle à la vitesse de la particule selon le coefficient de frottement $b = 6\pi\mu r$, où μ est la viscosité du fluide interstitiel.

Comme cette synapse se trouve dans le cerveau humain, il est alors raisonnable de poser qu'elle se trouve dans un bain thermique à $37^\circ C$ ($310K$), symbolisé ici par la constante de température T . Il est considéré que ce bain thermique est isotropique, ce qui signifie que l'agitation thermique subie par les messagers chimiques sera la même peu importe la direction de déplacement. Cet argument sur l'isotropie du milieu est aussi valable pour la force de friction.

En ce qui concerne la géométrie de la synapse modélisée, il est supposé qu'elle est composée de deux plans infinis parallèles au plan XY et distants d'une longueur L . La membrane présynaptique se trouve donc à $Z = 0$ et la membrane postsynaptique à $Z = L$. Le choix de surfaces infinies provient du fait qu'en général la fente synaptique est beaucoup plus large que longue selon un rapport variant de 100 à 1000 (voir De Robertis et Bennett, 1955; Palay et Palade, 1955). Toutefois, pour pallier à cette supposition, il est considéré que la membrane présynaptique est totalement réfléchissante et que la membrane postsynaptique est totalement absorbante. En effet, comme les neurotransmetteurs peuvent déborder à l'extérieur de la synapse en diffusant jusqu'aux extrémités latérales, il faut tenir compte que ce facteur réduit leur population dans la fente. En réalité, il y a aussi récupération des messagers chimiques du côté présynaptique (voir Krnjevic, 1974) de sorte que la réserve de ces molécules ne s'épuise pas après quelques sécrétions. Cette récupération réduit aussi le nombre de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Enfin, comme ce sont des macromolécules, leur durée de vie n'est pas éternelle, des dégradations chimiques telles l'hydrolyse et la déshydrogénase les brisent en sous-produits (voir Rosenberry, 1979), réduisant une fois de plus la population de messagers actifs dans la fente. Voilà pourquoi la supposition d'une membrane postsynaptique parfaitement absorbante tient compte de ces trois phénomènes de débordement, de récupération et de dégradation moléculaire.

3.1.2 La sécrétion des neurotransmetteurs

La première étape du modèle, la sécrétion des neurotransmetteurs, sert principalement à initialiser certains paramètres de la diffusion. Selon des considérations biologiques, les vitesses initiales, les positions initiales ainsi que les temps initiaux de diffusion sont définis dans cette section.

Tout d'abord, avant l'arrivée d'un PA à une terminaison axonique, les neurotransmetteurs sont enfermés dans des vésicules. Une vésicule doit contenir N molécules qu'elle sécrète entièrement. À ce point, il est considéré que les messagers chimiques ont passé suffisamment de temps à l'intérieur des vésicules pour qu'ils soient dans un état d'équilibre thermodynamique. Ainsi, l'amas de N molécules est idéalisé par un gaz idéal dans un milieu isotropique (voir Ventriglia et Maio, 2000). Dans cet état, les distributions de vitesses suivent alors des distributions de Maxwell-Boltzmann. Puisque le milieu est isotropique, les vitesses sont alors décomposées selon les trois composantes cartésiennes indépendantes. Il est donc posé que les vitesses initiales sont des variables aléatoires suivant des distributions telles que :

$$V_{X_0} \sim \mathcal{N}\left(0, \frac{k_B T}{m}\right), \quad (3.1)$$

$$V_{Y_0} \sim \mathcal{N}\left(0, \frac{k_B T}{m}\right), \quad (3.2)$$

$$V_{Z_0} = |V_0|, \quad (3.3)$$

où

$$V_0 \sim \mathcal{N}\left(0, \frac{k_B T}{m}\right), \quad (3.4)$$

où k_B est la constante de Boltzmann. On remarque que la distribution de V_{Z_0} est différente des deux premières. En effet, puisque les molécules s'échappent de la vésicule, il ne fait aucun doute que leurs vitesses selon cet axe doivent être positives, voilà pourquoi cette distribution est *pliée*. Son espérance et sa variance sont :

$$E[V_{Z_0}] = \sqrt{\frac{2k_B T}{m\pi}}, \quad (3.5a)$$

$$VAR[V_{Z_0}] = \frac{k_B T}{m} \left(1 - \frac{2}{\pi}\right). \quad (3.5b)$$

Lorsqu'un PA atteint la membrane présynaptique, il y a déclenchement du processus de fusion des vésicules appelé exocytose. Il est supposé qu'une seule vésicule fusionne à l'arrivée d'un PA et qu'elle le fait instantanément. Ensuite, il est établi que l'exocytose débute par la formation d'un pore de fusion, sur la vésicule, d'un diamètre de quelques nanomètres (voir Stevens, 2003). Cependant, il n'y a pas de consensus à savoir si le pore conserve ce diamètre tout le long de la sécrétion, s'il se dilate pour finir par se contracter ou s'il se dilate jusqu'à la fusion complète (voir Stevens, 2003). D'après ces informations ambiguës, il est choisi que l'intersection entre la vésicule et la membrane présynaptique est un cercle de rayon a . Ce choix représente une vésicule dont le rayon de l'ouverture est fixe et à une valeur pouvant correspondre soit à un simple pore, soit à une ouverture presque complète.

Ainsi, en ce qui a trait aux positions initiales X_0 et Y_0 , il est posé que lors de la sécrétion d'un neurotransmetteur, ce dernier peut se trouver à n'importe quelle position sur l'intersection entre la vésicule et la membrane présynaptique avec une probabilité presque certaine de p (où p vaut 0,999%). Ce qui s'exprime selon la probabilité suivante :

$$P[X_0^2 + Y_0^2 \leq a^2] = p . \quad (3.6)$$

De plus, puisque la membrane présynaptique est de dimensions infinies, il est plus aisé de situer l'ouverture de la vésicule comme étant centrée à l'origine, et ce, sans perte de généralité. Puisque les vitesses initiales V_{X_0} et V_{Y_0} sont distribuées selon des lois gaussiennes, il est supposé que X_0 et Y_0 suivront toutes deux des lois normales centrées. De plus, il est posé que ces deux variables aléatoires sont indépendantes et de même variance σ^2 , l'équation (3.6) devient :

$$P\left[\left(\frac{X_0}{\sigma}\right)^2 + \left(\frac{Y_0}{\sigma}\right)^2 \leq \left(\frac{a}{\sigma}\right)^2\right] = p . \quad (3.7)$$

Faisant en sorte que :

$$\left(\frac{X_0}{\sigma}\right)^2 + \left(\frac{Y_0}{\sigma}\right)^2 \sim \chi^2(2) ,$$

où $\chi^2(2)$ représente une distribution du Khi-carré à deux degrés de liberté. Sa fonction de densité de probabilité est celle d'une exponentielle telle que :

$$f_{\chi^2(2)}(s) = \frac{1}{2}e^{-\frac{s}{2}} . \quad (3.8)$$

Ainsi la variance de X_0 et Y_0 est donc :

$$\sigma^2 = \frac{a^2}{x_p},$$

où $x_p = 13,82$ pour $p = 0,999$. Le complément, $1 - p$, correspond à la probabilité qu'une particule passe directement au travers de la membrane présynaptique par un effet comparable à l'effet tunnel. Cet événement doit donc être très peu probable.

Bien entendu, comme la membrane présynaptique se trouve à l'origine, et qu'elle y est fixe, la position initiale en Z doit être déterministe telle que $Z_0 = 0$.

Le dernier paramètre à considérer est le temps que prennent les neurotransmetteurs pour s'échapper de la vésicule. Puisqu'en réalité, ce ne sont pas des particules ponctuelles, il est impensable qu'ils se trouvent tous en même temps dans la fente synaptique, il y aurait débordement instantané. De plus, il y a consensus sur le fait qu'ils prennent un certain temps à s'échapper hors de la vésicule (voir Stevens, 2003). Cependant, il n'est pas certain s'ils diffusent jusqu'à la fente synaptique où s'ils y sont transportés par divers mécanismes (voir Khanin *et al.*, 1994). Afin de demeurer cohérent avec les hypothèses précédentes, il est considéré qu'une seule particule à la fois peut s'échapper de la vésicule, que les différents temps de sécrétion sont tout à fait indépendants et que le temps ΔT entre l'échappement consécutif de deux messagers suit une distribution *exponentielle* de paramètre λ . Du coup, le nombre de molécules sécrétées suit un processus de Poisson. L'utilisation d'un tel processus est justifiée par le fait qu'il n'est pas un processus de diffusion et qu'il permet l'échappement régulier et indépendant des particules une à la fois empêchant tout débordement instantané. D'ailleurs, si chacune des particules porte une étiquette selon son ordre de sortie, de la première à la dernière, alors la n^e à s'échapper le ferait selon un temps T_n suivant une distribution *gamma* de paramètres (n, λ) , où $n \in [0, N]$. Il est important de remarquer que les T_n ne sont pas tous identiquement distribués.

Finalement, il est primordial de mentionner que les conditions initiales sur les positions, les vitesses et les temps de sécrétions sont toutes indépendantes les unes des autres, mais encore plus, elles sont indépendantes pour toutes les particules entre elles. Il est aussi supposé que le temps de vie des particules dans la vésicule est infini, ce qui signifie que les conditions conduisant à leur décomposition chimique n'y sont pas propices.

3.1.3 La diffusion des neurotransmetteurs

Dès que les neurotransmetteurs ont franchi la barrière $Z = 0$, ils débutent leur diffusion. Tout comme lors de la sécrétion, l'étape de diffusion est scindée en trois processus indépendants selon les trois coordonnées cartésiennes : $X(t)$, $Y(t)$ et $Z(t)$. Cette hypothèse est plausible à cause de la nature isotropique du fluide interstitiel dans lequel diffusent les

neurotransmetteurs. D'après la géométrie de la synapse, les domaines des trois processus de diffusion sont définis tels que :

$$X(t) \in] - \infty, \infty [,$$

$$Y(t) \in] - \infty, \infty [,$$

$$Z(t) \in [0, L] .$$

Puisque les processus $X(t)$ et $Y(t)$ ont des domaines infinis, il est plus aisé de les représenter selon leur équation de Langevin du second ordre. Cette équation est tout simplement la deuxième loi de Newton dans laquelle se trouve un terme de force représentant les fluctuations aléatoires du mouvement d'une particule dans un bain thermique. Tandis que pour le processus $Z(t)$, la présence de la frontière réfléchissante en $z = 0$ et de la frontière absorbante en $z = L$ fait en sorte qu'il est plus aisé de le représenter selon une équation du type Fokker-Planck.

Dans cette recherche, trois différents types de processus de diffusion sont exploités. Le modèle de diffusion de base se fait selon un processus d'Ornstein-Uhlenbeck intégré. Le second modèle reprend la même base que le premier mais en ajoutant un terme de force de Hooke dans les équations de Langevin pour les processus $X(t)$ et $Y(t)$. Finalement, le dernier modèle fait intervenir un bruit coloré plutôt que le bruit blanc utilisé dans les deux premiers modèles.

Le premier modèle

Ce premier modèle de diffusion est le plus simple des trois puisqu'il ne fait intervenir qu'une force aléatoire associée au bruit blanc gaussien et une force de frottement visqueux sur les messagers chimiques. Dans le contexte d'une synapse, le bruit blanc gaussien fait référence aux multiples collisions totalement élastiques que subira un neurotransmetteur avec les molécules du milieu (principalement les molécules d'eau) durant sa diffusion. Le rythme de ces collisions est entretenu par l'agitation thermique selon la température du corps humain.

Dans le formalisme de Langevin, les processus $X(t)$ et $Y(t)$ s'expriment selon les équations différentielles du deuxième ordre suivantes :

$$m \frac{d^2 X(t)}{dt^2} = -b \frac{dX(t)}{dt} + \eta_X(t) , \quad (3.9)$$

$$m \frac{d^2 Y(t)}{dt^2} = -b \frac{dY(t)}{dt} + \eta_Y(t) , \quad (3.10)$$

où les termes $\eta_X(t)$ et $\eta_Y(t)$ sont les forces associées au bruit blanc gaussien (ou simplement, bruit blanc).

On peut facilement résoudre les équations (3.9) et (3.10) en effectuant une transformée de Laplace. En prenant le processus $X(t)$ en exemple et en notant $\tilde{X}(s)$ comme étant sa transformée et $\tilde{\eta}_X(s)$ étant celle du bruit blanc, on obtient :

$$s^2 \tilde{X}(s) - sX_0 - \left. \frac{dX(t)}{dt} \right|_{t=0} = -\gamma(s\tilde{X}(s) - X_0) + \frac{1}{m} \tilde{\eta}_X(s) , \quad (3.11)$$

où $\left. \frac{dX(t)}{dt} \right|_{t=0} = V_{X_0}$ et $\gamma = b/m$. En groupant les termes on a :

$$\tilde{X}(s) = \frac{X_0}{s} + \frac{V_{X_0}}{s(s+\gamma)} + \frac{1}{m} \frac{\tilde{\eta}_X(s)}{s(s+\gamma)} \quad (3.12)$$

Tandis que les transformées inverses des deux premiers termes à droite de l'égalité dans l'équation (3.12) s'obtiennent facilement, il faut toutefois se référer au théorème de convolution pour trouver l'inverse du dernier terme. En effet, la transformée inverse d'une multiplication de transformées, en occurrence $\tilde{\eta}_X(s)$ et $\frac{1}{s(s+\gamma)}$, conduit à un produit de convolution de leurs transformées inverses respectives¹, on obtient alors :

$$X(t) = X_0 + \frac{1}{\gamma} V_{X_0} (1 - e^{-\gamma t}) + \frac{1}{m\gamma} \int_0^t \eta_X(\tau) (1 - e^{-\gamma(\tau-t)}) d\tau . \quad (3.13)$$

Similairement pour $Y(t)$:

$$Y(t) = Y_0 + \frac{1}{\gamma} V_{Y_0} (1 - e^{-\gamma t}) + \frac{1}{m\gamma} \int_0^t \eta_Y(\tau) (1 - e^{-\gamma(\tau-t)}) d\tau . \quad (3.14)$$

L'espérance et la fonction d'autocorrélation du bruit blanc sont :

$$E[\eta_i(t)] = 0 , \quad (3.15)$$

$$E[\eta_i(t_1)\eta_i(t_2)] = \Gamma \delta(t_2 - t_1) , \quad (3.16)$$

où l'indice i peut être X , Y ou Z , Γ représente l'amplitude de la fonction d'autocorrélation du bruit blanc et $\delta(\cdot)$ représente la distribution delta de Dirac. La variance du bruit blanc s'obtient lorsque $t_1 = t_2$ dans la fonction d'autocorrélation. Puisqu'il n'est pas corrélé, à cause de la distribution delta de Dirac, la variance diverge, elle n'est donc pas définie.

L'amplitude Γ est déterminée par le théorème d'équipartition de l'énergie (voir Uhlenbeck et Ornstein, 1930). Ce théorème stipule que tout terme quadratique dans l'énergie totale d'une

1. Théorème de convolution : soit $\tilde{H}(s) = \tilde{F}(s) \cdot \tilde{G}(s)$, alors $H(t) = (F * G)(t) = \int_{-\infty}^{\infty} F(\tau)G(t - \tau)d\tau$

particule apporte une contribution de $\frac{1}{2}k_B T$ pour chaque degré de liberté à l'énergie moyenne de cette particule à l'état stationnaire. En d'autres mots, l'énergie totale d'un système de particules à l'état stationnaire est uniformément distribuée selon les particules et selon tous leurs degrés de liberté. Le seul terme contribuant à l'énergie totale d'une particule soumise à l'équation du mouvement (3.9) (représentant le seul degré de liberté, X) est l'énergie cinétique E_K telle que :

$$E_K = \frac{1}{2}mV_X^2, \quad (3.17)$$

où le terme quadratique est V_X^2 . Ainsi en termes mathématiques, le théorème d'équipartition de l'énergie stipule que :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} E[E_K] = \frac{1}{2}k_B T. \quad (3.18)$$

Pour trouver l'amplitude de la fonction de corrélation du bruit blanc, il faut savoir comment la vitesse V_X se comporte dans le temps. Pour ce faire, il faut se référer à l'équation du mouvement (3.9), mais cette fois la rapporter en fonction de la vitesse, ce qui donne :

$$\frac{dV_X(t)}{dt} = -\gamma V_X(t) + \frac{1}{m}\eta_X(t). \quad (3.19)$$

En réutilisant le stratagème des transformées de Laplace vu plus haut, le processus $V_X(t)$ s'exprime selon :

$$V_X(t) = V_{X_0}e^{-\gamma t} + \frac{1}{m} \int_0^t \eta_X(\tau)e^{\gamma(\tau-t)} d\tau. \quad (3.20)$$

En élevant l'équation (3.20) au carré, on obtient :

$$\begin{aligned} V_X^2(t) &= V_{X_0}^2 e^{-2\gamma t} + 2 \frac{V_{X_0} e^{-\gamma t}}{m} \int_0^t \eta_X(\tau) e^{\gamma(\tau-t)} d\tau \\ &\quad + \frac{1}{m^2} \int_0^t \int_0^t \eta_X(\tau) \eta_X(u) e^{\gamma(\tau-t)} e^{\gamma(u-t)} d\tau du. \end{aligned} \quad (3.21)$$

L'espérance de l'équation (3.21) est :

$$\begin{aligned} E[V_X^2(t)] &= E[V_{X_0}^2] e^{-2\gamma t} + 2 \frac{E[V_{X_0}] e^{-\gamma t}}{m} \int_0^t E[\eta_X(\tau)] e^{\gamma(\tau-t)} d\tau \\ &\quad + \frac{1}{m^2} \int_0^t \int_0^t E[\eta_X(\tau) \eta_X(u)] e^{\gamma(\tau-t)} e^{\gamma(u-t)} d\tau du. \end{aligned} \quad (3.22)$$

L'expression des deux premiers termes se trouve facilement, toutefois la résolution de l'intégrale double donne :

$$\begin{aligned}
\frac{1}{m^2} \int_0^t \int_0^t E[\eta_X(\tau)\eta_X(u)] e^{\gamma(\tau-t)} e^{\gamma(u-t)} d\tau du &= \frac{\Gamma}{m^2} \int_0^t \int_0^t \delta(\tau - u) e^{\gamma(\tau-t)} e^{\gamma(u-t)} d\tau du \\
&= \frac{\Gamma}{m^2} \int_0^t e^{2\gamma(u-t)} du \\
&= \frac{\Gamma}{2\gamma m^2} (1 - e^{-2\gamma t}) .
\end{aligned} \tag{3.23}$$

L'intégrale double incluant le terme $\delta(\tau - u)$ s'effectue en premier lieu avec $\tau > u$. Ce qui donne comme espérance :

$$E[V_X^2(t)] = \frac{k_B T}{m} e^{-2\gamma t} + \frac{\Gamma}{2\gamma m^2} (1 - e^{-2\gamma t}) . \tag{3.24}$$

À l'état stationnaire, cette vitesse quadratique moyenne devient :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} E[V_X^2(t)] = \frac{\Gamma}{2\gamma m^2} . \tag{3.25}$$

Bien entendu, l'état stationnaire n'est jamais atteint dans une synapse (sauf à la mort peut-être). Toutefois, le théorème d'équipartition de l'énergie requiert qu'on utilise cet artifice mathématique afin de trouver la valeur de la constante Γ . À l'aide des équations (3.17) et (3.18) on trouve l'expression adéquate pour l'amplitude du bruit blanc :

$$\Gamma = 2\gamma m k_B T . \tag{3.26}$$

Ainsi, la fonction d'autocorrélation du bruit blanc devient :

$$E[\eta_i(t_1)\eta_i(t_2)] = 2\gamma m k_B T \delta(t_2 - t_1) . \tag{3.27}$$

Une précision sur la nature gaussienne du bruit blanc s'impose. Prenons l'exemple d'une particule étiquetée dans un bain de particules identiques entre elles et soumises à de l'agitation thermique. Après un certain intervalle de temps, la particule d'intérêt a certainement subi un très grand nombre de collisions avec celles du milieu ambiant. Chaque collision se fait indépendamment des autres. Puisque toutes les particules sont excitées par la même agitation thermique il est certain que les collisions possèdent toutes les mêmes caractéristiques statistiques. La somme de ces collisions est justement l'essence même du bruit blanc. La supposition d'isotropie mentionnée précédemment conduit inévitablement à ce que l'action

moyenne de toutes ces interactions avec le milieu ambiant produise un effet nul. Cependant, d'après le théorème central limite, la somme d'un grand nombre de collisions indépendantes et identiquement distribuées sera en elle même une variable gaussienne. Ceci étant dit, le bruit blanc gaussien est bel et bien un processus gaussien.

À l'aide de ces informations, les processus $X(t)$ et $Y(t)$ peuvent finalement être complètement résolus. Il faut noter que les variables aléatoires X_0 , V_{X_0} et $\eta_X(\tau)$ sont toutes gaussiennes, il en découle que les processus $X(t)$ et $Y(t)$ sont aussi gaussiens. En effet, une intégrale sur $\eta_X(\tau)$ est à la limite une somme infinitésimale de cette même variable (à des temps différents), or une somme de normales est elle même une normale.

Il faut alors déterminer les espérances et les variances des deux processus stochastiques. La méthode présentée est inspirée des travaux qui ont conduit à l'élaboration du processus d'Ornstein-Uhlenbeck (voir Uhlenbeck et Ornstein, 1930), à la différence que les conditions initiales sont aléatoires. Afin d'alléger la lecture, seulement le processus $X(t)$ est traité. Puisque la fonction de densité de probabilité du premier ordre d'un processus gaussien est définie par l'espérance et la variance, il s'ensuit que la résolution cette fonction nécessite d'établir ces deux mesures. Pour trouver l'espérance, il faut résoudre l'équation suivante :

$$E[X(t)] = E[X_0] + \frac{1}{\gamma} E[V_{X_0}](1 - e^{-\gamma t}) + \frac{1}{m\gamma} \int_0^t E[\eta_X(\tau)](1 - e^{\gamma(\tau-t)}) d\tau . \quad (3.28)$$

Puisque toutes les espérances dans l'équation (3.28) sont nulles, il en découle que :

$$E[X(t)] = E[Y(t)] = 0 . \quad (3.29)$$

Puisque les processus X_0 , V_{X_0} et $\eta_X(t)$ sont indépendants entre eux, leurs corrélations sont nulles, ce qui signifie que la variance de $X(t)$ s'exprime ainsi :

$$\begin{aligned} VAR[(X(t))] &= VAR[X_0] + \frac{1}{\gamma^2} VAR[V_{X_0}](1 - e^{-\gamma t})^2 \\ &+ \frac{1}{(m\gamma)^2} \int_0^t \int_0^t \left(E[\eta_X(\tau)\eta_X(u)] - E[\eta_X(\tau)]E[\eta_X(u)] \right) (1 - e^{\gamma(\tau-t)})(1 - e^{\gamma(u-t)}) d\tau du . \end{aligned} \quad (3.30)$$

En effet, la variance d'un processus $A(t)$ quelconque peut s'exprimer selon :

$$VAR[A(t)] = E[A^2(t)] - (E[A(t)])^2 ,$$

d'où l'expression $E[\eta_X(\tau)\eta_X(u)] - E[\eta_X(\tau)]E[\eta_X(u)]$ dans l'intégrale de l'équation (3.30).

En se référant à la résolution de l'intégrale double de l'équation (3.23), le résultat suivant en découle :

$$VAR[X(t)] = VAR[Y(t)] = \frac{a^2}{x_p} + \frac{2k_B T}{\gamma^2 m}(\gamma t - 1 + e^{-\gamma t}) . \quad (3.31)$$

On trouve donc comme fonction de densité de probabilité (FDP) du premier ordre pour $X(t)$ et $Y(t)$:

$$f_X(x, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \left\{ \frac{a^2}{x_p} + \frac{2k_B T}{\gamma^2 m}(\gamma t - 1 + e^{-\gamma t}) \right\}^{-1/2} \cdot \exp \left\{ \frac{1}{2} \frac{-x^2}{\frac{a^2}{x_p} + \frac{2k_B T}{\gamma^2 m}(\gamma t - 1 + e^{-\gamma t})} \right\} , \quad (3.32)$$

$$f_Y(y, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \left\{ \frac{a^2}{x_p} + \frac{2k_B T}{\gamma^2 m}(\gamma t - 1 + e^{-\gamma t}) \right\}^{-1/2} \cdot \exp \left\{ \frac{1}{2} \frac{-y^2}{\frac{a^2}{x_p} + \frac{2k_B T}{\gamma^2 m}(\gamma t - 1 + e^{-\gamma t})} \right\} . \quad (3.33)$$

Le temps initial t_0 de la diffusion est considéré comme étant l'origine, $t_0 = 0$. Puisque la sécrétion d'un NT et sa diffusion à travers la fente synaptique sont deux processus distincts, ils possèdent donc leurs lignes du temps distinctes. Pour savoir combien de temps s'est écoulé depuis l'arrivée du PA à la terminaison axonique, il faut additionner ces deux temps.

En ce qui a trait au processus $Z(t)$, la présence des frontières impose sa résolution selon une équation du type Fokker-Planck. Seulement, il ne peut y avoir de correspondance entre une équation de Langevin du deuxième ordre et une équation aux dérivées partielles pour la FDP puisque l'équation de Langevin de deuxième ordre ne conduit pas à un processus markovien (voir Balakrishnan, 2008a). En effet, les processus $X(t)$ et $Y(t)$ ne sont pas markoviens. Un processus est dit markovien lorsque son état futur ne dépend que de son état présent peu importe ses états passés. De tels processus sont très utiles en simulation lorsqu'on souhaite faire évoluer l'état d'un objet à partir d'un état connu. Afin d'obtenir un processus markovien, il faut approcher l'équation de Langevin par une équation de Smoluchowski à laquelle correspond l'équation de diffusion.

Avant d'entrer dans les détails de cette approximation, il faut expliquer cette correspondance entre une équation de Langevin et une équation de Fokker-Planck. L'équation

du processus de vitesse $V_X(t)$ est régi par l'équation du mouvement (3.19), qui est en soit une équation de Langevin du premier ordre. Cette équation prend aussi l'appellation d'une équation différentielle stochastique (voir Balakrishnan, 2008a) dont la forme générale s'exprime selon :

$$\frac{d\psi(t)}{dt} = A(\psi, t) + B(\psi, t)\xi(t) , \quad (3.34)$$

où $\xi(t)$ est une transformation sur bruit blanc telle que $\frac{\sqrt{\gamma}}{m}\xi(t) = \eta(t)$, dont la fonction d'auto-corrélation est tout simplement $E[\xi(t_1)\xi(t_2)] = \delta(t_2 - t_1)$. Si $\psi(t)$ est un processus de diffusion respectant l'équation différentielle (3.34), alors $\psi(t)$ est un processus markovien et la correspondance avec une équation de Fokker-Planck est possible. On remarque immédiatement que les processus $X(t)$ et $Y(t)$ ne peuvent respecter l'équation (3.34) à cause de la dérivée seconde dans leur équation de mouvement : ils ne sont donc pas markoviens. Toutefois, le processus $V_X(t)$ la respecte et on peut effectuer la correspondance suivante :

$$A(V_X(t), t) = -\gamma , \quad (3.35a)$$

$$B(V_X(t), t) = \frac{\sqrt{\Gamma}}{m} . \quad (3.35b)$$

Ce faisant, l'équation de Fokker-Planck correspondant à l'équation (3.34) est la suivante (voir Balakrishnan, 2008a) :

$$\frac{\partial f(\psi, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial \psi}[A(\psi, t)f(\psi, t)] + \frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial \psi^2}[B^2(\psi, t)f(\psi, t)] , \quad (3.36)$$

où $f(\psi, t)$ est la FDP du premier ordre du processus $\psi(t)$. L'équation du mouvement pour le processus $Z(t)$ à l'aide du bruit $\xi(t)$ est :

$$\frac{d^2 Z(t)}{dt^2} = -\gamma \frac{dZ(t)}{dt} + \frac{\sqrt{\Gamma}}{m}\xi(t) . \quad (3.37)$$

Pour rendre $Z(t)$ markovien, il faut faire la supposition que le terme d'accélération $\frac{d^2 Z(t)}{dt^2} \simeq 0$. Ce type de simplification est dite adiabatique, c'est-à-dire en absence d'échange de chaleur. En effet, la chaleur étant une mesure d'énergie cinétique, si une particule d'intérêt cesse d'en échanger avec le milieu ambiant, son énergie cinétique demeure en moyenne constante, donc son accélération s'annule. Ce qui signifie qu'en moyenne sa vitesse demeure constante. L'équation (3.37) devient alors :

$$\frac{dZ(t)}{dt} \simeq \frac{\sqrt{\Gamma}}{\gamma m} \xi(t) . \quad (3.38)$$

Cette simplification brise en quelque sorte l'hypothèse d'isotropie du milieu, du moins pour la direction Z . Cependant, elle est essentielle à l'élaboration d'un processus de diffusion compris entre deux frontières. Ce bris apparent d'isotropie ne brise toutefois pas l'hypothèse d'indépendance sur les trois processus $X(t)$, $Y(t)$ et $Z(t)$, puisque le bruit blanc et la friction demeurent toujours indépendants.

Dans l'équation (3.38), on peut faire la correspondance suivantes des paramètres :

$$A(Z(t), t) = 0 , \quad (3.39a)$$

$$B(Z(t), t) = \frac{\sqrt{\Gamma}}{\gamma m} . \quad (3.39b)$$

Ce qui conduit à l'équation de diffusion pour la FDP de premier ordre $f_Z(z, t)$ du processus $Z(t)$:

$$\frac{\partial f_Z(z, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 f_Z(z, t)}{\partial z^2} , \quad (3.40)$$

où $D = \frac{k_B T}{m\gamma}$ est le coefficient de diffusion. Les conditions aux frontières de réflexion et d'absorption sont alors respectivement définies selon :

$$\left. \frac{\partial f_Z(z, t)}{\partial z} \right|_{z=0} = 0 , \quad (3.41)$$

$$f_Z(L, t) = 0 . \quad (3.42)$$

Puisque la condition initiale $Z_0 = 0$ est déterministe, c'est-à-dire que la probabilité qu'une particule se trouve à ce point à $t_0 = 0$ vaut 1, alors cette condition s'exprime ainsi :

$$f_Z(z, 0) = \delta(z) . \quad (3.43)$$

L'ensemble des équations (3.40), (3.41), (3.42) et (3.43) ne tient pas compte de la vitesse initiale V_{Z_0} . En effet, pour que cette vitesse soit considérée, il aurait fallu ajouter un terme de dérive à l'équation (3.40), mais la démarche adoptée précédemment ne le permettait pas. Alors, par souci de simplicité, la vitesse initiale V_{Z_0} est négligée². En effet, puisque $V_Z(t)$ est un processus markovien, l'influence de V_{Z_0} après deux intervalles de temps consécutifs Δt

2. Par contre, la vitesse V_{Z_0} sera prise en compte lors des simulations.

suivant l'exocytose sera nulle sur la particule. Il en sera donc de même pour la position en Z . La résolution de (3.40) nécessite d'avoir recours à la méthode de séparation de variables (voir Balakrishnan, 2008b) :

$$f_Z(z, t) = \Lambda(z) \cdot \Theta(t) . \quad (3.44)$$

On obtient alors le couple d'équations différentielles liées par la constante λ :

$$\frac{1}{D\Theta(t)} \frac{\partial \Theta(t)}{\partial t} = \lambda , \quad (3.45a)$$

$$\frac{1}{\Lambda(z)} \frac{\partial^2 \Lambda(z)}{\partial z^2} = \lambda . \quad (3.45b)$$

Les solutions respectives pour les équations (3.45) soumises aux conditions (3.41), (3.42) et (3.43) sont :

$$\Theta(t) = \exp\left(\frac{-D(2j+1)^2\pi^2}{4L^2}t\right) , \quad (3.46a)$$

$$\Lambda(z) = \frac{2}{L} \sum_{j=0}^{\infty} \cos\left(\frac{(2j+1)\pi}{2L}z\right) . \quad (3.46b)$$

Ce qui conduit à la solution (voir Balakrishnan, 2008b) :

$$f_Z(z, t) = \frac{2}{L} \sum_{j=0}^{\infty} \cos\left(\frac{(2j+1)\pi}{2L}z\right) \cdot \exp\left(\frac{-D(2j+1)^2\pi^2}{4L^2}t\right) . \quad (3.47)$$

En résumé, les fonctions de densité de probabilité du premier ordre pour les processus $X(t)$, $Y(t)$ et $Z(t)$ du premier modèle ont toutes été établies. Elle seront utiles pour calculer les paramètres de la réception des neurotransmetteurs à la membrane postsynaptique.

Le second modèle

Lors de la transmission synaptique, l'ouverture des canaux ioniques des récepteurs, du côté postsynaptique, crée un flux d'ions assez important pour qu'il y ait un gradient de potentiel électrique entre la périphérie et le centre de la synapse (voir Savtchenko *et al.*, 2000; Sylantsev *et al.*, 2008). Or, la relation reliant un gradient de potentiel électrique V au champ électrique $\vec{E}$ est la suivante :

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}V . \quad (3.48)$$

Conséquemment, il y a présence d'un champ électrique radial au sein de la fente synaptique. Or, les neurotransmetteurs en solution dans le liquide interstitiel possèdent une charge électrique non nulle. Par exemple, le glutamate (un neurotransmetteur notoire) est chargé négativement en solution au pH physiologique. Évidemment, une charge q dans un tel champ subit une force électrique $\vec{F}_e$ qui agit radialement telle que :

$$\vec{F}_e = q\vec{E} . \quad (3.49)$$

Cette charge pourrait être attirée ou repoussée de l'axe central. Si les neurotransmetteurs sont repoussés, ils seront plus dispersés sur la surface postsynaptique. Leurs chances d'interagir avec l'agglomération des récepteurs diminue. Dans le cas contraire, les particules sont plus concentrées au centre, ce qui augmente les chances d'interactions. La transmission synaptique s'en trouve alors améliorée tel qu'il le fut démontré par Sylantsev *et al.* (2008). Ainsi, la force doit donc être attractive.

Le second modèle se distingue alors du premier par l'ajout d'une force de Hooke dans les équations de Langevin des processus $X(t)$ et $Y(t)$. Une telle force est habituellement associée aux petits déplacements d'une masse au bout d'un ressort. En effet, si d correspond à un étirement du ressort par rapport à sa position au repos ($d = 0$) alors le module de la force de Hooke F_H s'exprime ainsi :

$$F_H = -Kd , \quad (3.50)$$

où K est le facteur de proportionnalité entre la force exercée par le ressort et le déplacement.

Par contre, le champ électrique régnant dans la fente synaptique a été évalué comme s'estompant en r^{-1} (voir Savtchenko *et al.*, 2000) où r représente la distance radiale par rapport à l'axe central. On peut alors comprendre que le choix d'une force selon la loi de Hooke plutôt qu'une force en r^{-1} revient à une simple approximation linéaire de cette dernière. Une approximation pourtant bien loin de ce qui est proposé. En effet, une force en r^{-1} s'affaiblit loin de l'axe central et la force linéaire y est plus intense. Cependant elle répond à la condition d'attraction des particules vers le centre et uniquement cette particularité est exploitée dans ce modèle. À cet égard, l'approximation est jugée satisfaisante et suffisante pour l'élaboration du second modèle de diffusion.

Son action étant radiale, elle n'affecte que les processus $X(t)$ et $Y(t)$ et laisse le processus $Z(t)$ inchangé par rapport au premier modèle de diffusion. De ce fait, les nouvelles équations de Langevin du second ordre pour les deux premiers processus sont :

$$m \frac{d^2 X(t)}{dt^2} = -K_X X(t) - b \frac{dX(t)}{dt} + \eta_X(t) , \quad (3.51)$$

$$m \frac{d^2 Y(t)}{dt^2} = -K_Y Y(t) - b \frac{dY(t)}{dt} + \eta_Y(t) , \quad (3.52)$$

où K_X et K_Y sont les constantes de linéarité de la force qu'exerce l'approximation du champ sur les messagers chargés. À partir de ce point, il est considéré que $K_X = K_Y = K$. Cette dernière considération est nécessaire afin que le champ ne soit pas elliptique. Quant au signe que peut prendre K , il ne peut qu'être positif de façon à attirer les neurotransmetteurs vers le centre. Sous forme matricielle, il faudrait représenter b et les différents K_i de façon à obéir à la contrainte d'indépendance des déplacements :

$$\mathbf{b} = \begin{pmatrix} b & 0 & 0 \\ 0 & b & 0 \\ 0 & 0 & b \end{pmatrix} , \quad (3.53)$$

$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} K & 0 & 0 \\ 0 & K & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} . \quad (3.54)$$

Le type d'équations que sont (3.51) et (3.52) est celui d'un oscillateur harmonique stochastique où le bruit blanc est exactement le même que celui défini précédemment. Elles peuvent être résolues en effectuant une transformée de Laplace. Par symétrie entre les deux processus le traitement n'est démontré que pour $X(t)$ et repris tel quel pour $Y(t)$. Soient $\tilde{X}(s)$ et $\tilde{\eta}_X(s)$ les transformées de Laplace de $X(t)$ et $\eta_X(t)$ respectivement. On a :

$$(s^2 \tilde{X}(s) - sX_0 - V_{X_0}) = -\omega_0 \tilde{X}(s) - \gamma(s \tilde{X}(s) - X_0) + \frac{1}{m} \tilde{\eta}_X(s) , \quad (3.55)$$

où $\omega_0 = \frac{K}{m}$. En réarrangeant les termes on obtient :

$$\tilde{X}(s) = \frac{sX_0 + V_{X_0} + \gamma X_0}{s^2 + \gamma s + \omega_0} + \frac{\frac{1}{m} \tilde{\eta}_X(s)}{s^2 + \gamma s + \omega_0} . \quad (3.56)$$

À première vue, les pôles possibles sont :

$$s_1 = \frac{-\gamma + \sqrt{\gamma^2 - 4\omega_0}}{2} , \quad (3.57a)$$

$$s_2 = \frac{-\gamma - \sqrt{\gamma^2 - 4\omega_0}}{2} . \quad (3.57b)$$

Cependant, puisque le paramètre K n'est pas fixé, on se retrouve devant le choix suivant :

$$K > \frac{m\gamma^2}{4} , \quad (3.58a)$$

$$K < \frac{m\gamma^2}{4} . \quad (3.58b)$$

Le deuxième choix, (3.58b), correspond aux pôles (3.57). Le premier choix pour K conduit aux pôles complexes suivants :

$$s'_1 = \frac{-\gamma + j\sqrt{4\omega_0 - \gamma^2}}{2} , \quad (3.59a)$$

$$s'_2 = \frac{-\gamma - j\sqrt{4\omega_0 - \gamma^2}}{2} . \quad (3.59b)$$

Dans le jargon des oscillateurs harmoniques, un système est *sous-amorti* lorsque le paramètre K respecte la condition (3.58a) sinon, s'il respecte la condition (3.58b), il est *suramorti*. Ces deux cas sont traités distinctement dans ce qui suit.

L'oscillateur harmonique stochastique sous-amorti : Dans ce cas particulier, les pôles sont complexes et la résolution de (3.56) donne :

$$\begin{aligned} X(t) = e^{-\frac{\gamma}{2}t} & \left\{ X_0 \cos\left(\frac{\omega}{2}t\right) + X_0 \frac{\gamma}{\omega} \sin\left(\frac{\omega}{2}t\right) + \frac{2V_{X_0}}{\omega} \sin\left(\frac{\omega}{2}t\right) \right\} \\ & - \frac{2}{\omega m} \int_0^t \eta_X(\tau) e^{\frac{\gamma}{2}(\tau-t)} \sin\left(\frac{\omega}{2}(\tau-t)\right) d\tau , \end{aligned} \quad (3.60)$$

où $\omega = \sqrt{4\omega_0 - \gamma^2}$. En se référant à la méthode de résolution présentée pour le premier modèle, l'espérance du processus $X(t)$ se résout selon :

$$\begin{aligned} E[X(t)] = e^{-\frac{\gamma}{2}t} & \left\{ E[X_0] \cos\left(\frac{\omega}{2}t\right) + E[X_0] \frac{\gamma}{\omega} \sin\left(\frac{\omega}{2}t\right) + \frac{2E[V_{X_0}]}{\omega} \sin\left(\frac{\omega}{2}t\right) \right\} \\ & - \frac{2}{\omega m} \int_0^t E[\eta_X(\tau)] e^{\frac{\gamma}{2}(\tau-t)} \sin\left(\frac{\omega}{2}(\tau-t)\right) d\tau . \end{aligned} \quad (3.61)$$

Ce qui donne :

$$E[X(t)] = 0 . \quad (3.62)$$

Similairement, $E[Y(t)] = 0$. Ensuite il faut évaluer la variance de $X(t)$:

$$\begin{aligned} VAR[X(t)] = e^{-\gamma t} & \left\{ VAR[X_0] \left[\cos\left(\frac{\omega}{2}t\right) + \frac{\gamma}{\omega} \cos\left(\frac{\omega}{2}t\right) \right]^2 + \frac{4}{\omega^2} VAR[V_{X_0}] \sin^2\left(\frac{\omega}{2}t\right) \right\} \\ & + \frac{4}{\omega^2 m^2} \int_0^t \int_0^t \left\{ \left(E[\eta_X(\tau)\eta_X(u)] - E[\eta_X(\tau)]E[\eta_X(u)] \right) \right. \\ & \cdot e^{\frac{\gamma}{2}(\tau-t)} \sin\left(\frac{\omega}{2}(\tau-t)\right) e^{\frac{\gamma}{2}(u-t)} \sin\left(\frac{\omega}{2}(u-t)\right) \left. \right\} d\tau du \end{aligned} \quad (3.63)$$

Ce qui donne :

$$\begin{aligned} VAR[X(t)] = VAR[Y(t)] = e^{-\gamma t} & \left\{ \frac{a^2}{x_p} \left[\cos\left(\frac{\omega}{2}t\right) + \frac{\gamma}{\omega} \sin\left(\frac{\omega}{2}t\right) \right]^2 + \frac{4k_B T}{m\omega^2} \sin^2\left(\frac{\omega}{2}t\right) \right\} \\ & + \frac{4k_B T}{m\omega^2} (1 - e^{-\gamma t}) \\ & + \frac{k_B T \gamma}{\omega_0 m \omega^2} \left[e^{-\gamma t} (\gamma \cos(\omega t) - \omega \sin(\omega t)) - \gamma \right] \end{aligned} \quad (3.64)$$

L'oscillateur harmonique stochastique suramorti : Contrairement au cas sous-amorti, les pôles de l'oscillateur suramorti sont réels et la résolution de (3.56) donne cette fois-ci :

$$\begin{aligned} X(t) = e^{-\frac{\gamma}{2}t} & \left\{ X_0 \cosh\left(\frac{\omega'}{2}t\right) + X_0 \frac{\gamma}{\omega'} \sinh\left(\frac{\omega'}{2}t\right) + \frac{2V_{X_0}}{\omega'} \sinh\left(\frac{\omega'}{2}t\right) \right\} \\ & - \frac{2}{\omega' m} \int_0^t \eta_X(\tau) e^{\frac{\gamma}{2}(\tau-t)} \sinh\left(\frac{\omega'}{2}(\tau-t)\right) d\tau, \end{aligned} \quad (3.65)$$

où $\omega' = \sqrt{\gamma^2 - 4\omega_0}$. On remarque la présence de fonctions hyperboliques dans (3.65). C'est la conséquence directe d'avoir des pôles réels au lieu des pôles complexes. Évidemment, il n'y a pas d'oscillation dans ce cas. Par symétrie, l'espérance et la variance des processus suramortis $X(t)$ et $Y(t)$ sont donc :

$$E[X(t)] = E[Y(t)] = 0,$$

$$\begin{aligned}
VAR[X(t)] = VAR[Y(t)] = e^{-\gamma t} & \left\{ \frac{a^2}{x_p} \left[\cosh\left(\frac{\omega'}{2}t\right) + \frac{\gamma}{\omega'} \sinh\left(\frac{\omega'}{2}t\right) \right]^2 + \frac{4k_B T}{m\omega'^2} \sinh^2\left(\frac{\omega'}{2}t\right) \right\} \\
& - \frac{4k_B T}{m\omega'^2} (1 - e^{-\gamma t}) \\
& + \frac{k_B T \gamma}{\omega_0 m \omega'^2} \left[\gamma - e^{-\gamma t} (\gamma \cosh(\omega' t) + \omega' \sin(\omega' t)) \right]
\end{aligned} \tag{3.66}$$

Ainsi, les fonctions de densité de probabilité du premier ordre pour les processus $X(t)$, $Y(t)$ et $Z(t)$ du second modèle ont toutes été établies. Elle seront utiles pour calculer les paramètres de la réception des neurotransmetteurs à la membrane postsynaptique.

Le troisième modèle

Dans les modèles précédents, les fluctuations statistiques des mouvements de la particule étaient dues à un bruit *blanc*. Dans le modèle qui suit, un autre type de bruit est exploité, un bruit *coloré*. Le bruit blanc étant décorrélé, ce n'est qu'une première approximation d'une force impulsionnelle aléatoire, mais sans plus. Dans le contexte d'une synapse, dans laquelle baignent des neurotransmetteurs dans un liquide visqueux à la température du corps humain, cette approximation de la force impulsionnelle n'est peut-être pas la plus appropriée. En effet, dans un bruit blanc, les collisions sont considérées comme parfaitement élastiques. La réalité pourrait être plus nuancée. Les neurotransmetteurs étant des molécules formées de plusieurs atomes, il est plus que probable qu'une partie de l'énergie transférée lors d'une collision soit convertie en vibration moléculaire et qu'elle soit retransmise plus tard. Puisque l'élasticité des collisions est remise en cause, il serait plus approprié d'introduire un bruit dont la fonction d'autocorrélation ne soit pas une distribution delta de Dirac.

Afin d'introduire un bruit corrélé causé par de telles collisions sur notre particule d'intérêt, un bruit coloré $\zeta(t)$ est proposé avec les propriétés d'espérance et de fonction d'autocorrélation suivantes :

$$E[\zeta_i(t)] = 0 , \tag{3.67}$$

$$E[\zeta_i(t_1)\zeta_i(t_2)] = \alpha e^{-\gamma|t_2-t_1|} , \tag{3.68}$$

où l'indice i réfère soit à la coordonnée X , Y ou Z . Quoique la variance d'un tel bruit soit définie, contrairement au bruit blanc, par souci d'uniformité la démarche appliquée sera semblable à celle présentée précédemment. Le paramètre γ est le même que précédemment, il

dicte le temps de corrélation du bruit coloré, et le paramètre α s'obtient à l'aide du théorème d'équipartition de l'énergie. Afin de trouver ce que vaut α , il faut procéder comme dans le premier modèle. Tout d'abord, il faut exprimer et résoudre l'équation du mouvement pour le processus $V_X(t)$:

$$\frac{dV_X(t)}{dt} = -\gamma V_X(t) + \frac{1}{m} \zeta_X(t) . \quad (3.69)$$

La solution de l'équation (3.69) est :

$$V_X(t) = V_{X_0} e^{-\gamma t} + \frac{1}{m} \int_0^t \zeta_X(\tau) e^{\gamma(\tau-t)} d\tau . \quad (3.70)$$

En élevant l'équation (3.70) au carré, on obtient :

$$\begin{aligned} V_X^2(t) &= V_{X_0}^2 e^{-2\gamma t} + 2 \frac{V_{X_0} e^{-\gamma t}}{m} \int_0^t \zeta_X(\tau) e^{\gamma(\tau-t)} d\tau \\ &\quad + \frac{1}{m^2} \int_0^t \int_0^t \zeta_X(\tau) \zeta_X(u) e^{\gamma(\tau-t)} e^{\gamma(u-t)} d\tau du . \end{aligned} \quad (3.71)$$

Les espérances du premier et second termes de (3.71) valent :

$$\begin{aligned} E[V_{X_0}^2 e^{-2\gamma t}] &= \frac{k_B T}{m} e^{-2\gamma t} , \\ E\left[2 \frac{V_{X_0} e^{-\gamma t}}{m} \int_0^t \zeta_X(\tau) e^{\gamma(\tau-t)} d\tau\right] &= 0 . \end{aligned}$$

Toutefois l'estimation de l'espérance du troisième terme requiert une attention particulière :

$$\begin{aligned} &E\left[\frac{1}{m^2} \int_0^t \int_0^t \zeta_X(\tau) \zeta_X(u) e^{\gamma(\tau-t)} e^{\gamma(u-t)} d\tau du\right] \\ &= \frac{1}{m^2} \int_0^t \int_0^t E[\zeta_X(\tau) \zeta_X(u)] e^{\gamma(\tau-t)} e^{\gamma(u-t)} d\tau du \\ &= \frac{\alpha}{m^2} \int_0^t \int_0^t e^{-\gamma|\tau-u|} e^{\gamma(\tau-t)} e^{\gamma(u-t)} d\tau du . \end{aligned} \quad (3.72)$$

La dernière intégrale de l'équation (3.72) doit être scindée en deux parties à cause de la présence de la valeur absolue, voir la figure 3.2, ainsi :

$$\begin{aligned}
& \frac{\alpha}{m^2} \int_0^t \int_0^t e^{-\gamma|\tau-u|} e^{\gamma(\tau-t)} e^{\gamma(u-t)} d\tau du \\
&= \frac{\alpha}{m^2} \int_0^t \left\{ \int_0^u e^{\gamma(\tau-u)} e^{\gamma(\tau-t)} d\tau + \int_u^t e^{-\gamma(\tau-u)} e^{\gamma(\tau-t)} d\tau \right\} e^{\gamma(u-t)} du \\
&= \frac{\alpha}{m^2} \int_0^t \left\{ \frac{e^{\gamma(u-t)} - e^{-\gamma(u+t)}}{2\gamma} - (u-t)e^{\gamma(u-t)} \right\} e^{\gamma(u-t)} du \\
&= \frac{\alpha}{m^2} \int_0^t \left\{ \frac{e^{2\gamma(u-t)} - e^{-2\gamma t}}{2\gamma} - (u-t)e^{2\gamma(u-t)} \right\} du \\
&= \frac{\alpha}{m^2} \left[\frac{1 - e^{-2\gamma t}}{2\gamma^2} - \frac{te^{-2\gamma t}}{\gamma} \right]. \tag{3.73}
\end{aligned}$$

En regroupant les résultats on obtient :

$$E[V_X^2(t)] = \frac{k_B T}{m} e^{-2\gamma t} + \frac{\alpha}{m^2} \left[\frac{1 - e^{-2\gamma t}}{2\gamma^2} - \frac{te^{-2\gamma t}}{\gamma} \right]. \tag{3.74}$$

En appliquant la limite lorsque le temps tend vers l'infini :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} E[V_X^2(t)] = \frac{\alpha}{2m^2\gamma^2}. \tag{3.75}$$

Donc, d'après l'équation (3.18), le théorème d'équipartition d'énergie en présence d'un bruit coloré stipule que :

$$\alpha = 2m\gamma^2 k_B T. \tag{3.76}$$

L'équation (3.68) représente en fait la fonction d'autocorrélation d'un processus Ornstein-Uhlenbeck à l'état stationnaire (voir Balakrishnan, 2008c), ce qui signifie que le bruit coloré est bel et bien un processus gaussien. Ce faisant, les processus $X(t)$, $Y(t)$ et $Z(t)$ sont aussi gaussiens. L'équation différentielle régissant le bruit coloré en une dimension est la suivante :

$$\frac{d\zeta(t)}{dt} = -\gamma\zeta(t) + \frac{1}{m}\eta(t), \tag{3.77}$$

où $\eta(t)$ est le bruit blanc tel que vu précédemment

Afin de trouver les fonctions de densité du premier ordre des processus $X(t)$ et $Y(t)$, il suffit de poser les équations de Langevin du deuxième ordre en y remplaçant le terme associé au bruit blanc par celui associé au bruit coloré. La résolution de ces équations donne :

$$X(t) = X_0 + \frac{1}{\gamma} V_{X_0} (1 - e^{-\gamma t}) + \frac{1}{m\gamma} \int_0^t \zeta_X(\tau) (1 - e^{\gamma(\tau-t)}) d\tau, \tag{3.78}$$

$$Y(t) = Y_0 + \frac{1}{\gamma} V_{Y_0} (1 - e^{-\gamma t}) + \frac{1}{m\gamma} \int_0^t \zeta_Y(\tau) (1 - e^{-\gamma(\tau-t)}) d\tau . \quad (3.79)$$

En utilisant toujours la méthode présentée pour le premier modèle, l'espérance de $X(t)$ est :

$$\begin{aligned} E[X(t)] &= E[X_0] + \frac{1}{\gamma} E[V_{X_0}] (1 - e^{-\gamma t}) + \frac{1}{m\gamma} \int_0^t E[\zeta_X(\tau)] (1 - e^{-\gamma(\tau-t)}) d\tau \\ &= 0 . \end{aligned} \quad (3.80)$$

Similairement, $E[Y(t)] = 0$. En tenant compte des corrélations nulles entre les conditions initiales et le bruit blanc, la variance du processus $X(t)$ s'exprime selon :

$$\begin{aligned} VAR[X(t)] &= VAR[X_0] + \frac{1}{\gamma^2} VAR[V_{X_0}] (1 - e^{-\gamma t})^2 \\ &\quad + \frac{1}{(m\gamma)^2} \int_0^t \int_0^t \left\{ \left(E[\zeta_X(\tau)\zeta_X(u)] - E[\zeta_X(\tau)]E[\zeta_X(u)] \right) \right. \\ &\quad \left. \cdot (1 - e^{-\gamma(\tau-t)})(1 - e^{-\gamma(u-t)}) \right\} d\tau du . \end{aligned} \quad (3.81)$$

En solutionnant l'intégrale double de l'équation (3.81) de la même manière que les équations (3.72) et (3.73), on obtient :

$$VAR[X(t)] = VAR[Y(t)] = \frac{a^2}{x_p} + \frac{k_B T}{\gamma^2 m} (2\gamma t (2 + 2e^{-\gamma t} - e^{-2\gamma t}) + 10e^{-\gamma t} - 2e^{-2\gamma t} - 8) . \quad (3.82)$$

Pour le processus $Z(t)$, le défi est de trouver une équation du type Fokker-Planck qui tienne compte du bruit coloré tel que défini plus tôt. Cependant, en s'inspirant de la méthode utilisée pour développer la *Unified Colored-Noise Approximation (UCNA)* (voir Jung et Hänggi, 1987), il est possible d'arriver à une forme d'équation différentielle stochastique à laquelle on peut faire correspondre une équation de Fokker-Planck.

La première simplification consiste à éliminer le terme d'amortissement $-\gamma\zeta$ dans l'équation de Langevin du bruit coloré (3.77). On procède ensuite à l'élimination adiabatique du terme d'accélération $\frac{d^2 Z(t)}{dt^2}$ pour transformer l'équation du mouvement en une équation du premier ordre. On obtient alors le couple d'équations suivantes :

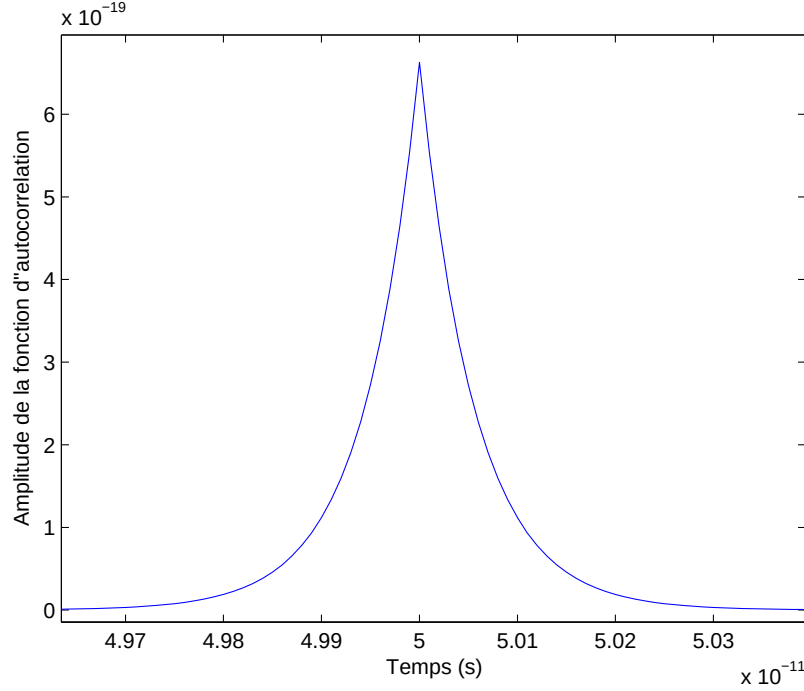


Figure 3.2: Fonction d'autocorrélation du bruit coloré d'après l'équation (3.68) sur une molécule de glutamate à 310K

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \frac{1}{m\gamma} \zeta(t) , \quad (3.83a)$$

$$d\zeta(t) = \left(\frac{2k_B T}{m\gamma} \right)^{1/2} dW(t) . \quad (3.83b)$$

L'équation (3.83b) est écrite selon un formalisme propre aux équations différentielles stochastiques où le bruit blanc est centré et réduit et considéré comme étant la dérivée d'un mouvement brownien, d'où le terme $dW(t) = \eta(t)dt$ (voir Lefebvre, 2005). Il importe de mentionner que $W(t)$ est vu ici comme étant un mouvement brownien standard.

En utilisant le couple d'équations (3.83) et en appliquant à la lettre la méthode *UCNA*, on arrive directement à l'équation de diffusion.

De plus, d'après la figure 3.2 (la fonction d'autocorrélation du bruit coloré sur une particule de glutamate) la largeur à mi-hauteur de l'amplitude n'est que de $3,89 \times 10^{-14} \text{ s}$. Puisque la longueur de la fente synaptique est beaucoup plus petite que sa largeur, il est raisonnable de minimiser l'impact du bruit coloré sur le processus $Z(t)$. Par souci de simplicité, il est donc supposé que ce processus dans de telles conditions obéit simplement à l'équation de

diffusion (3.40).

Enfin, les fonctions de densité de probabilité du premier ordre pour les processus $X(t)$, $Y(t)$ et $Z(t)$ du troisième modèle ont toutes été établies. Elle seront utiles pour calculer les paramètres de la réception des neurotransmetteurs à la membrane postsynaptique.

3.1.4 La réception des neurotransmetteurs sur la membrane postsynaptique

Cette section est séparée en deux sous-sections distinctes. La première établit les FDP pour les différents instants de premier passage à la membrane postsynaptique tandis que la seconde décrit la réception des particules à cette frontière.

Les temps de premier passage

Tous les neurotransmetteurs atteignent la membrane postsynaptique, à un instant ou à un autre, avec une probabilité de un. Comme cette membrane est parfaitement absorbante, ce sera la fin de la vie utile pour toute particule. Cependant, elles ne participent pas toutes à la dépolarisation de la membrane postsynaptique, seule une fraction y contribue. En effet, pour pouvoir dépolariser la membrane, un messenger doit participer à l'activation d'un NR et pour ce faire, il doit au préalable s'y être fixé.

Sur la membrane postsynaptique, les NR sont regroupés dans une agglomération se trouvant vis-à-vis du site d'exocytose (voir Ziff, 1997). Le terme zone d'activation (ZA) se réfère à cette agglomération dans cette recherche. Il est considéré que la ZA est de forme circulaire de rayon c centrée en $(0, 0, L)$. Même s'il peut se trouver des récepteurs à l'extérieur de cette zone, leur concentration en est si minime qu'elle y sera posée comme nulle. Ainsi tous les NR se retrouvent à la ZA et nulle part ailleurs.

Il faut donc trouver le temps que prend un neurotransmetteur pour se rendre jusqu'à la ZA depuis l'arrivée d'un PA à la terminaison axonique. Cela nécessite qu'un messenger ait été sécrété et qu'il rejoigne cette portion de la membrane postsynaptique. Pour la n^e particule sécrétée, soient $T_{AZ}^{(n)}$, T_{DZ} et T_n : le temps d'atteinte de la ZA depuis un PA, le temps d'atteinte de la ZA suite à la diffusion et le temps de sécrétion, respectivement. Alors :

$$T_{AZ}^{(n)} = T_n + T_{DZ} . \quad (3.84)$$

La variable T_n a déjà été définie dans la section 3.1.2, il faut donc définir T_{DZ} . Pour qu'un neurotransmetteur atteigne la ZA suite à sa diffusion il doit remplir deux conditions, la première étant de s'être rendu à la membrane postsynaptique et la seconde étant qu'il soit à l'intérieur du cercle délimitant la ZA. Comme l'événement de diffusion jusqu'à $Z = L$ et l'événement de se retrouver dans le cercle à cette position sont indépendants, le problème

peut se décomposer pour chacun des modèles. T_{DZ} se définit alors selon T_L , le temps de premier passage à la membrane postsynaptique, et la probabilité de se retrouver à l'intérieur de la ZA. Alors T_L est défini de la façon suivante :

$$T_L = \inf\{t > 0 : Z(z; t) = L\} .$$

L'expression de la FDP du premier ordre de T_L dans les trois modèles s'obtient d'après la définition suivante :

$$f_{T_L}(t) = -\frac{d}{dt} \int_0^L f_Z(z, t) dz .$$

En utilisant le résultat de l'équation (3.47), on obtient :

$$f_{T_L}(t) = \frac{D\pi}{L^2} \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j (2j+1) \cdot \exp\left(\frac{-D(2j+1)^2\pi^2}{4L^2} t\right) . \quad (3.85)$$

Ensuite, il faut définir la fonction de répartition du premier ordre telle que la particule se trouve dans un cercle de même dimension que la ZA à un instant donné :

$$F_{XY_{AZ}}(t) = P[X^2(t) + Y^2(t) \leq c^2] . \quad (3.86)$$

Par indépendance, la FDP pour T_{DZ} est définie selon :

$$f_{T_{DZ}}(t) = f_{T_L}(t) \cdot F_{XY_{AZ}}(t) . \quad (3.87)$$

Il ne reste qu'à établir $f_{T_{DZ}}(t)$ pour chacun des modèles. Il fut établi à la section 3.1.3 que la variance des processus $X(t)$ et $Y(t)$ du premier modèle s'exprimait selon l'équation (3.31), notée $\sigma_1^2(t)$ dans cette section. Or la probabilité que ces deux processus se trouvent à l'intérieur d'un cercle est similaire à celle trouvée pour les positions initiales de sécrétion, voir section 3.1.2. Sachant que :

$$\left(\frac{X(t)}{\sigma_1(t)}\right)^2 + \left(\frac{Y(t)}{\sigma_1(t)}\right)^2 \sim \chi^2(2) ,$$

$$\chi^2(2) \sim \text{Exp}(\lambda = 1/2) .$$

Il est alors possible d'évaluer analytiquement la probabilité de l'équation (3.86) :

$$P[X^2(t) + Y^2(t) \leq c^2] = P\left[\left(\frac{X(t)}{\sigma_1(t)}\right)^2 + \left(\frac{Y(t)}{\sigma_1(t)}\right)^2 \leq \frac{c^2}{\sigma_1^2(t)}\right] = 1 - \exp\left(\frac{-c^2}{2\sigma_1^2(t)}\right) . \quad (3.88)$$

Ce faisant, l'expression pour la FDP du temps d'atteinte de la ZA suite à la diffusion est :

$$f_{T_{DZ}}(t) = \frac{D\pi}{L^2} \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j (2j+1) \cdot \exp\left(\frac{-D(2j+1)^2\pi^2}{4L^2}t\right) \cdot \left[1 - \exp\left(\frac{-c^2}{2\sigma_1^2(t)}\right)\right]. \quad (3.89)$$

Pour le deuxième modèle, il suffit de poser $\sigma_2^2(t)$ tel que présenté à l'équation (3.64), pour le cas sous-amorti et $\sigma_2^2(t)$ pour l'expression de l'équation (3.66) du cas suramorti. Conséquemment, pour le troisième, on pose $\sigma_3^2(t)$ pour l'équation (3.82). Ainsi pour trouver les $f_{T_{DZ}}(t)$ respectives à chaque modèle, il ne faut qu'effectuer la substitution de $\sigma_1^2(t)$ par la variance appropriée dans l'équation (3.89).

Il ne reste alors qu'à définir la FDP pour $T_{AZ}^{(n)}$. Pour y arriver, il faut résoudre :

$$\begin{aligned} f_{T_{AZ}^{(n)}}(t) &= \frac{d}{dt} P[T_{AZ}^{(n)} < t] = \frac{d}{dt} P[T_{DZ} + T_n < t] \\ &= \frac{d}{dt} \left\{ \int_0^\infty \int_0^{t-u} f_{T_{DZ}}(v) f_{T_n}(u) dv du \right\}. \end{aligned} \quad (3.90)$$

L'équation (3.90) n'a pas de solution analytique. En effet, les différentes formes que peuvent prendre l'équation (3.89) ne sont pas intégrables. De plus, puisque les T_n ne sont pas identiquement distribués, il s'ensuit que les $T_{AZ}^{(n)}$ ne le sont pas non plus. Cela implique que chaque particule possède sa propre variable aléatoire pour son temps d'atteinte de la ZA. Avoir des variables aléatoires non identiquement distribuées pour chacune des particules pose un sérieux problème pour l'élaboration d'une formule analytique des PP. Cependant, des simulations prenant en compte toutes les hypothèses énoncées dans cette étude sont présentées dans les sections subséquentes. En outre, une version simplifiée du modèle est aussi présentée afin d'obtenir une solution analytique.

La réception par les récepteurs

Une fois qu'un neurotransmetteur atteint la ZA, il est probable qu'il interagisse avec les récepteurs présents. Sans entrer dans les détails de l'activation des récepteurs, il est nécessaire de savoir comment ils y sont distribués afin de déterminer quelle est la probabilité d'une rencontre avec un messager.

Les modèles présentés dans la revue de littérature sont unanimes quant à l'uniformité de la distribution des NR à l'agglomération postsynaptique. Cependant, la réalité est beaucoup plus nuancée. Il appert que ces récepteurs ne sont pas aussi immuables qu'il le fut initialement proposé. Il y a effectivement deux phénomènes perturbant cette uniformité. Le premier est

la mobilité des récepteurs sur la membrane postsynaptique et le second est la durée de vie limitée des récepteurs.

Prenons l'exemple du α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate (AMPA), un récepteur glutamatergique très répandu. Il serait en mesure de se déplacer sur des distances de l'ordre du micromètre pendant une seconde (voir Heine *et al.*, 2008). Ce déplacement se ferait vraisemblablement par mouvement brownien sur la membrane postsynaptique. Ils semblent donc en mouvement constant.

En outre, comme les NR sont formés de protéines complexes, leur durée de vie utile n'est pas infinie. En fait il semblerait que la demi-vie des récepteurs AMPA sur une membrane plasmique soit d'environ 30 heures (voir Archibald *et al.*, 1998). Cependant, ce temps semble très long en comparaison avec la transmission synaptique qui se déroule dans des temps se mesurant en millisecondes. Il y a toutefois un autre mécanisme de recyclage de ces récepteurs, l'internalisation par endocytose. L'endocytose est l'inverse de l'exocytose, elle survient lorsqu'un morceau de membrane postsynaptique se recroqueville sur lui-même et qu'il soit en quelque sorte avalé par la cellule. Ainsi les récepteurs présents se retrouvent à l'intérieur, d'où le terme internalisation. Il fut mesuré que la constante de temps de ce processus se situe autour de 40 minutes (voir Man *et al.*, 2000). Encore une fois, il est beaucoup plus grand que le temps requis pour une transmission synaptique, mais inférieur au temps de demi-vie.

Malgré le fait que la demi-vie et l'internalisation des AMPA s'échelonnent sur de longues périodes, leur grande mobilité, à elle seule, force à abandonner l'idée qu'ils puissent former à la ZA des réseaux ordonnés uniformes. Du coup, il serait tout à fait irréaliste d'attribuer une position fixe pour chaque NR à la ZA pour la durée de la transmission synaptique. Il est toutefois très ardu de définir leur parcours durant une transmission synaptique. Il faut alors repenser la ZA selon ces considérations à l'aide d'hypothèses simples.

Une solution élégante serait que lorsqu'un NT rejoint la ZA, il y rencontre un NR avec une probabilité de un. Puisqu'à l'arrivée du NT, les positions des NR ne sont pas définies selon un ordre établi, il est alors considéré que le messenger a une probabilité de $1/M$ de rencontrer le récepteur étiqueté m , où M est le nombre total de NR à la ZA. Donc la probabilité de rencontrer un récepteur quelconque devient équiprobable.

3.1.5 L'activation des récepteurs

Un NR est en fait une protéine formant un canal à travers la membrane plasmique. Il est tout à fait semblable aux canaux ioniques mentionnés en introduction, sauf que son activation ne dépend pas de la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane. Pour que le canal d'un NR laisse passer des ions à l'intérieur de la cellule, il doit être activé à l'aide de

neurotransmetteurs. En effet, ces derniers, en se fixant aux récepteurs, changent la structure moléculaire de la protéine, la faisant changer de forme. Cette restructuration ouvre le canal et les ions s'y précipitent sous l'effet des gradients de concentration.

La synapse modélisée dans cette recherche ne contient qu'un seul type de NR calqué sur les AMPA. Ce récepteur possède en fait quatre sites où peuvent se fixer des molécules messagères (voir Clements *et al.*, 1998). Lorsqu'un neurotransmetteur se fixe sur l'un des sites, la probabilité que le canal puisse laisser passer des ions positifs à travers la membrane augmente. Il est toutefois considéré que l'activation d'un canal ne requiert la fixation que de deux messagers (voir Clements *et al.*, 1998). Pour les besoins du modèle, un NR peut alors se trouver dans seulement trois états :

1. Complètement libre,
2. Occupé avec un seul NT,
3. Occupé avec deux NT et en activation.

Cette succession d'états est markovienne en ce que le passage à un état suivant ne dépend que de l'état présent. Cependant les taux de passage de l'état 1 à 2 et de 2 à 3 sont définis d'après les différentes variables $T_{AZ}^{(n)}$ qui n'ont pas été explicitement solutionnées.

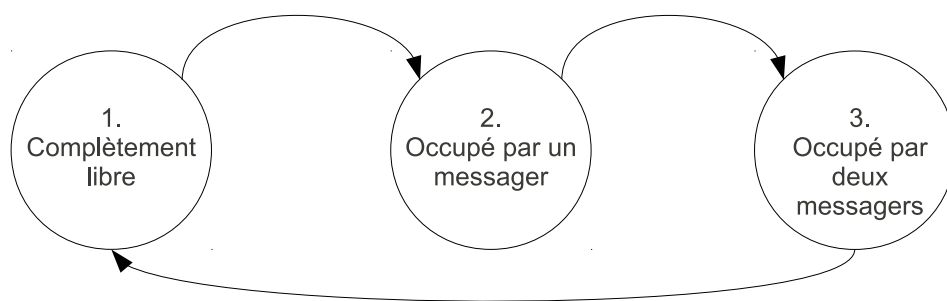


Figure 3.3: États possibles pour un récepteur du modèle

Selon ces hypothèses, il est sous-entendu que pendant l'activation, le récepteur ne peut accueillir davantage de neurotransmetteurs. De cette façon, une particule rencontrant un NR dans le troisième état est tout simplement absorbée hors de la fente synaptique.

Une fois le canal ouvert, un flux d'ions positifs (sodium et/ou potassium) traverse la membrane postsynaptique vers l'intérieur du neurone. Comme le sens conventionnel du courant suit le déplacement de charges positives, ce flux entraîne une injection de courant, donc une

dépolarisation de la membrane. Il faut alors caractériser le courant entrant selon les propriétés du récepteur AMPA. Il y a donc deux paramètres importants : l'intensité du courant entrant en fonction du temps et la durée d'activation du canal.

Typiquement, lors de l'activation d'un seul récepteur AMPA, l'injection de courant dans le neurone débute abruptement pour demeurer constante un certain temps et se termine tout aussi abruptement. Nonobstant les minimales variations imputables aux bruits des mesures et à la disponibilité des ions à proximité du canal, la forme que prend le courant entrant est identique à une impulsion carrée d'une hauteur I_0 et d'une durée τ (voir Vaithianathan *et al.*, 2005). Un schéma d'une telle mesure, généré à l'aide de MATLAB[®], est présenté à la figure 3.4

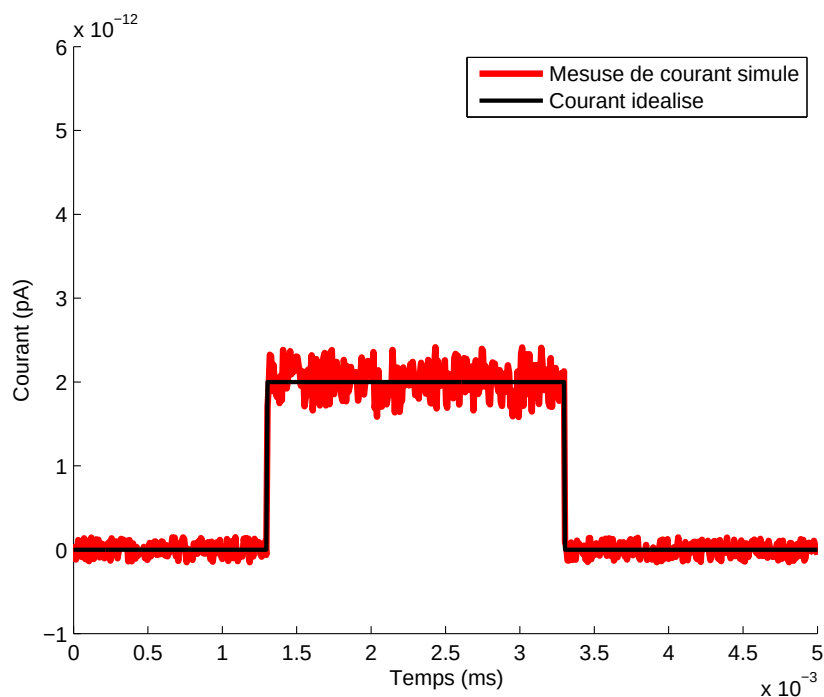


Figure 3.4: Schéma d'une mesure de courant produit par un seul récepteur

L'injection d'un tel courant à travers la membrane est la source de la dépolarisation. Afin de bien la définir, il faut se rabattre sur un modèle électrique de la membrane postsynaptique. Tout comme les ondes de tension se superposent sur les dendrites et le corps cellulaire du neurone, il en sera de même pour la synapse. Ce qui signifie que les récepteurs sont reliés entre eux de telle façon que la tension qu'ils génèrent se superpose elle aussi. Ceci étant dit, selon un formalisme propre aux circuits électriques, un récepteur est alors considéré comme une source de courant carré actionnée aléatoirement. La membrane est considérée comme étant un circuit RC (voir Koch, 1999). La connexion d'un NR à la membrane est donc assimilée

au circuit de la figure 3.5.

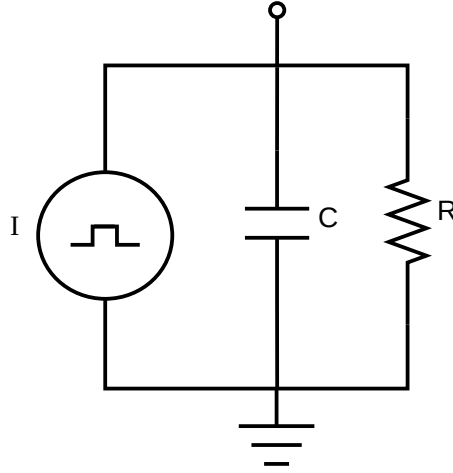


Figure 3.5: Schéma du circuit électrique représentant un morceau de membrane et un récepteur

La membrane possède donc une capacité C et une résistance électrique R . L'injection d'un courant carré à travers un tel circuit entraîne donc une dépolarisation propre aux circuits RC. Pendant l'activation du canal, la charge aux bornes du condensateur augmente, lorsque le canal se désactive, la charge ainsi cumulée s'évade graduellement du condensateur. Il y a donc deux régimes distincts à prendre en compte, soit l'injection et l'après injection de courant. Pour le premier régime, l'équation caractérisant la montée du potentiel aux bornes du circuit de la figure 3.5 est :

$$\Delta V = RI_0 \left(1 - \exp \left(- \frac{t - t_i}{RC} \right) \right). \quad (3.91)$$

Pour le second régime, l'équation caractérisant la chute de potentiel est :

$$\Delta V = RI_0 \left(1 - \exp \left(- \frac{\tau}{RC} \right) \right) \exp \left(- \frac{t - t_i - \tau}{RC} \right). \quad (3.92)$$

Le terme $RI_0 \left(1 - \exp \left(- \frac{\tau}{RC} \right) \right)$ représente la valeur de la tension atteinte au moment de la désactivation du canal. Il ne suffit que de relier les équations (3.91) et (3.92) ensemble à l'aide de fonctions de Heaviside et l'équation pour la dépolarisation de la membrane postsynaptique suite à l'activation d'un seul canal est :

$$\begin{aligned}
V_i(t) = RI_0 \left(1 - \exp \left(- \frac{t - t_i}{RC} \right) \right) & \left(H(t - t_i) - H(t - t_i - \tau) \right) \\
+ RI_0 \left(1 - \exp \left(- \frac{\tau}{RC} \right) \right) & \exp \left(- \frac{t - t_i - \tau}{RC} \right) H(t - t_i - \tau) , \quad (3.93)
\end{aligned}$$

où la fonction $H(\cdot)$ est la fonction de Heaviside, $V_i(t)$ est le signal produit par le i^e récepteur et t_i le temps à partir duquel il est activé. La forme de cette dépolarisation est présentée à la figure 3.6 pour certaines valeurs de R , C , τ et I_0 .

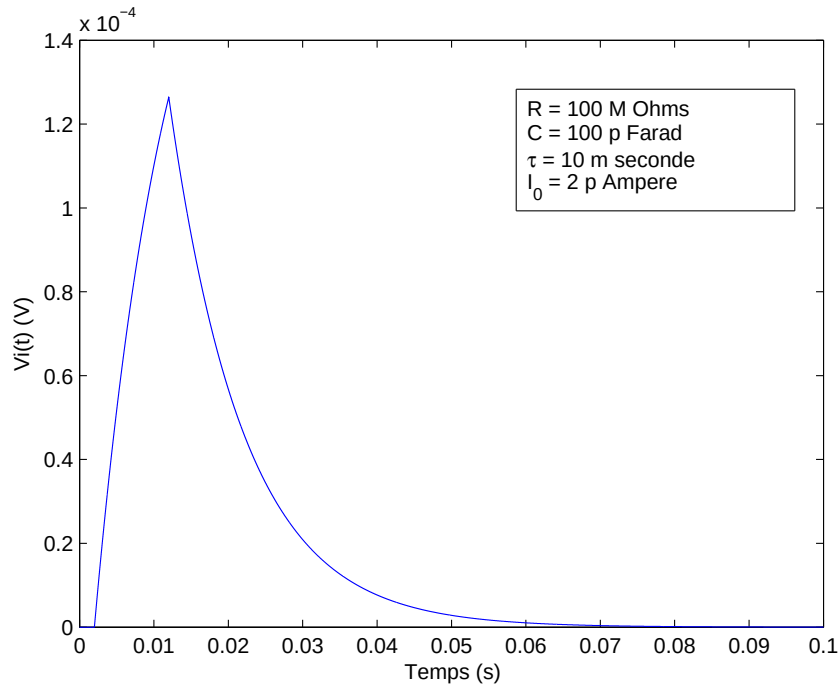


Figure 3.6: Exemple de dépolarisation suite à l'activation d'un récepteur

La dépolarisation totale de la membrane postsynaptique $V_{ps}(t)$ est donc :

$$V_{ps}(t) = \sum_{i=1}^{\Theta} V_i(t) , \quad (3.94)$$

où Θ est le nombre total de récepteurs qui ont été activés. Il se peut que $\Theta > M$ puisqu'un récepteur peut théoriquement être ouvert plus d'une fois. D'ailleurs, le circuit de la figure 3.5 comporte une mise à la terre. Elle représente la supposition que le potentiel au repos de la membrane postsynaptique est de 0V. Cette supposition ne change en rien la généralité du

problème puisque la valeur seuil permettant le déclenchement d'un PA est fonction de la variation du potentiel par rapport à sa valeur au repos.

3.1.6 Résumé des trois modèles

Premier modèle

Distribution du temps de sécrétion pour la n^e particule $T_n(t)$:

$$T_n(t) \sim G(n, \lambda) .$$

Type de distribution des processus $X(t)$ et $Y(t)$: gaussienne. Espérance des processus $X(t)$ et $Y(t)$:

$$E[X(t)] = E[Y(t)] = 0.$$

Variance des processus $X(t)$ et $Y(t)$:

$$VAR[X(t)] = VAR[Y(t)] = \frac{a^2}{x_p} + \frac{2k_B T}{\gamma^2 m} (\gamma t - 1 + e^{-\gamma t}) .$$

Distribution du processus de premier passage à la ZA, $T_{DZ}(t)$:

$$f_{T_{DZ}}(t) = \frac{D\pi}{L^2} \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j (2j+1) \cdot \exp\left(\frac{-D(2j+1)^2 \pi^2}{4L^2} t\right) \cdot \left[1 - \exp\left(\frac{-c^2}{2 VAR[X(t)]}\right)\right] .$$

Distribution des temps d'atteinte de la ZA à partir de la sécrétion :

$$\begin{aligned} f_{T_{AZ}^{(n)}}(t) &= \frac{d}{dt} P[T_{AZ}^{(n)} < t] = \frac{d}{dt} P[T_{DZ} + T_n < t] \\ &= \frac{d}{dt} \left\{ \int_0^\infty \int_0^{t-u} f_{T_{DZ}}(v) f_{T_n}(u) dv du \right\} . \end{aligned}$$

Probabilité de rencontrer le m^e récepteur parmi M : $\frac{1}{M}$.

Nombre requis de neurotransmetteurs fixés au récepteur pour son activation : 2.

Dépolarisation totale de la membrane postsynaptique $V_{ps}(t)$:

$$\begin{aligned} V_{ps}(t) &= \sum_{i=1}^{\Theta} \left\{ RI_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{t-t_i}{RC}\right) \right) \left(H(t-t_i) - H(t-t_i-\tau) \right) \right. \\ &\quad \left. + RI_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{\tau}{RC}\right) \right) \exp\left(-\frac{t-t_i-\tau}{RC}\right) H(t-t_i-\tau) \right\} . \end{aligned}$$

Second modèle sous-amorti

Distribution du temps de sécrétion pour la n^e particule $T_n(t)$:

$$T_n(t) \sim G(n, \lambda) .$$

Type de distribution des processus $X(t)$ et $Y(t)$: gaussienne. Espérance des processus $X(t)$ et $Y(t)$:

$$E[X(t)] = E[Y(t)] = 0.$$

Variance des processus $X(t)$ et $Y(t)$:

$$\begin{aligned} VAR[X(t)] = VAR[Y(t)] = e^{-\gamma t} & \left\{ \frac{a^2}{x_p} \left[\cos\left(\frac{\omega}{2}t\right) + \frac{\gamma}{\omega} \sin\left(\frac{\omega}{2}t\right) \right]^2 + \frac{4k_B T}{m\omega^2} \sin^2\left(\frac{\omega}{2}t\right) \right\} \\ & + \frac{4k_B T}{m\omega^2} (1 - e^{-\gamma t}) \\ & + \frac{k_B T \gamma}{\omega_0 m \omega^2} \left[e^{-\gamma t} (\gamma \cos(\omega t) - \omega \sin(\omega t)) - \gamma \right] . \end{aligned}$$

Distribution du processus de premier passage à la ZA, $T_{DZ}(t)$:

$$f_{T_{DZ}}(t) = \frac{D\pi}{L^2} \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j (2j+1) \cdot \exp\left(\frac{-D(2j+1)^2 \pi^2}{4L^2} t\right) \cdot \left[1 - \exp\left(\frac{-c^2}{2 VAR[X(t)]}\right) \right] .$$

Distribution des temps d'atteinte de la ZA à partir de la sécrétion :

$$\begin{aligned} f_{T_{AZ}^{(n)}}(t) &= \frac{d}{dt} P[T_{AZ}^{(n)} < t] = \frac{d}{dt} P[T_{DZ} + T_n < t] \\ &= \frac{d}{dt} \left\{ \int_0^{\infty} \int_0^{t-u} f_{T_{DZ}}(v) f_{T_n}(u) dv du \right\} . \end{aligned}$$

Probabilité de rencontrer le m^e récepteur parmi M : $\frac{1}{M}$.

Nombre requis de neurotransmetteurs fixés au récepteur pour son activation : 2.

Dépolarisation totale de la membrane postsynaptique $V_{ps}(t)$:

$$\begin{aligned} V_{ps}(t) &= \sum_{i=1}^{\Theta} \left\{ RI_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{t-t_i}{RC}\right) \right) \left(H(t-t_i) - H(t-t_i-\tau) \right) \right. \\ &\quad \left. + RI_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{\tau}{RC}\right) \right) \exp\left(-\frac{t-t_i-\tau}{RC}\right) H(t-t_i-\tau) \right\} . \end{aligned}$$

Second modèle suramorti

Distribution du temps de sécrétion pour la n^e particule $T_n(t)$:

$$T_n(t) \sim G(n, \lambda) .$$

Type de distribution des processus $X(t)$ et $Y(t)$: gaussienne. Espérance des processus $X(t)$ et $Y(t)$:

$$E[X(t)] = E[Y(t)] = 0.$$

Variance des processus $X(t)$ et $Y(t)$:

$$\begin{aligned} VAR[X(t)] = VAR[Y(t)] = e^{-\gamma t} & \left\{ \frac{a^2}{x_p} \left[\cosh\left(\frac{\omega'}{2}t\right) + \frac{\gamma}{\omega'} \sinh\left(\frac{\omega'}{2}t\right) \right]^2 + \frac{4k_B T}{m\omega'^2} \sinh^2\left(\frac{\omega'}{2}t\right) \right\} \\ & - \frac{4k_B T}{m\omega'^2} (1 - e^{-\gamma t}) \\ & + \frac{k_B T \gamma}{\omega_0 m \omega'^2} \left[\gamma - e^{-\gamma t} (\gamma \cosh(\omega' t) + \omega' \sinh(\omega' t)) \right] . \end{aligned}$$

Distribution du processus de premier passage à la ZA, $T_{DZ}(t)$:

$$f_{T_{DZ}}(t) = \frac{D\pi}{L^2} \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j (2j+1) \cdot \exp\left(\frac{-D(2j+1)^2 \pi^2}{4L^2} t\right) \cdot \left[1 - \exp\left(\frac{-c^2}{2 VAR[X(t)]}\right) \right] .$$

Distribution des temps d'atteinte de la ZA à partir de la sécrétion :

$$\begin{aligned} f_{T_{AZ}^{(n)}}(t) &= \frac{d}{dt} P[T_{AZ}^{(n)} < t] = \frac{d}{dt} P[T_{DZ} + T_n < t] \\ &= \frac{d}{dt} \left\{ \int_0^\infty \int_0^{t-u} f_{T_{DZ}}(v) f_{T_n}(u) dv du \right\} . \end{aligned}$$

Probabilité de rencontrer le m^e récepteur parmi M : $\frac{1}{M}$.

Nombre requis de neurotransmetteurs fixés au récepteur pour son activation : 2.

Dépolarisation totale de la membrane postsynaptique $V_{ps}(t)$:

$$\begin{aligned} V_{ps}(t) &= \sum_{i=1}^{\Theta} \left\{ RI_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{t-t_i}{RC}\right) \right) \left(H(t-t_i) - H(t-t_i-\tau) \right) \right. \\ &\quad \left. + RI_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{\tau}{RC}\right) \right) \exp\left(-\frac{t-t_i-\tau}{RC}\right) H(t-t_i-\tau) \right\} . \end{aligned}$$

Troisième modèle

Distribution du temps de sécrétion pour la n^e particule $T_n(t)$:

$$T_n(t) \sim G(n, \lambda) .$$

Type de distribution des processus $X(t)$ et $Y(t)$: gaussienne. Espérance des processus $X(t)$ et $Y(t)$:

$$E[X(t)] = E[Y(t)] = 0.$$

Variance des processus $X(t)$ et $Y(t)$:

$$VAR[X(t)] = VAR[Y(t)] = \frac{a^2}{x_p} + \frac{k_B T}{\gamma^2 m} (2\gamma t (2 + 2e^{-\gamma t} - e^{-2\gamma t}) + 10e^{-\gamma t} - 2e^{-2\gamma t} - 8) .$$

Distribution du processus de premier passage à la ZA, $T_{DZ}(t)$:

$$f_{T_{DZ}}(t) = \frac{D\pi}{L^2} \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j (2j+1) \cdot \exp\left(\frac{-D(2j+1)^2 \pi^2}{4L^2} t\right) \cdot \left[1 - \exp\left(\frac{-c^2}{2 VAR[X(t)]}\right)\right] .$$

Distribution des temps d'atteinte de la ZA à partir de la sécrétion :

$$\begin{aligned} f_{T_{AZ}^{(n)}}(t) &= \frac{d}{dt} P[T_{AZ}^{(n)} < t] = \frac{d}{dt} P[T_{DZ} + T_n < t] \\ &= \frac{d}{dt} \left\{ \int_0^\infty \int_0^{t-u} f_{T_{DZ}}(v) f_{T_n}(u) dv du \right\} . \end{aligned}$$

Probabilité de rencontrer le m^e récepteur parmi M : $\frac{1}{M}$.

Nombre requis de neurotransmetteurs fixés au récepteur pour son activation : 2.

Dépolarisation totale de la membrane postsynaptique $V_{ps}(t)$:

$$\begin{aligned} V_{ps}(t) &= \sum_{i=1}^{\Theta} \left\{ RI_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{t-t_i}{RC}\right) \right) \left(H(t-t_i) - H(t-t_i-\tau) \right) \right. \\ &\quad \left. + RI_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{\tau}{RC}\right) \right) \exp\left(-\frac{t-t_i-\tau}{RC}\right) H(t-t_i-\tau) \right\} . \end{aligned}$$

3.2 Simulations

Dans la section précédente, il fut montré que le modèle d'une synapse chimique, quelque soit le processus de diffusion utilisé, conduit à une impasse. En effet, l'impossibilité d'en arriver à une FDP analytique pour les temps de premier passage à l'agglomération de récepteurs en plus de variables aléatoires non identiquement distribuées pour chacune des particules font en sorte que l'atteinte d'une formule analytique est impossible.

Néanmoins, le cadre théorique est suffisamment complet pour effectuer des simulations comprenant les quatre étapes charnières du modèle. Cette section présente les techniques nécessaires à l'accomplissement de ces simulations. Mais avant de débiter, il est important de mentionner qu'elles sont programmées en langage MATLAB[®] et compilées dans ce même environnement de développement.

3.2.1 Quelques valeurs numériques

Avant d'entrer dans les détails des algorithmes de simulations, il est nécessaire d'indiquer les valeurs numériques de certains paramètres fixes du modèle ainsi que leurs unités. Le prochain tableau énumère ces paramètres :

Tableau 3.1: Constantes

Constantes	Valeurs numériques et unités
Constante de Boltzmann (k_B)	$1,381 \times 10^{-23} m^2 kg / s^2 K$
Masse d'un neurotransmetteur (m)	$2,443 \times 10^{-25} kg$
Rayon d'un neurotransmetteur (r)	$0,296 nm$
Température (T)	$310 K$
Viscosité du fluide interstitiel (μ)	$0,78 \times 10^{-3} Pa \cdot s$
Coefficient de friction (γ)	$1,78 \times 10^{13} Ns / mkg$
Longueur de la fente synaptique (L)	$20 nm$
Coefficient de diffusion (D)	$9,845 \times 10^{-10} m^2 / s$

Le neurotransmetteur choisi est le glutamate puisqu'il est le messager excitateur prédominant dans le cerveau. Sans tenir compte de l'effet d'hydratation du à sa charge électrique, sa forme est considérée sphérique, de volume égal à son volume de Van der Waals qui est de $109 \text{\AA}^3$ (voir Yeh *et al.*, 2003). La viscosité du fluide interstitiel est supposée être celle de l'eau à $310 \text{ }^\circ K$ (voir Green, 2008). La longueur choisie de la fente synaptique est typique pour une synapse chimique.

3.2.2 Simulation de la sécrétion des neurotransmetteurs

Lors de la sécrétion, des données initiales, comprenant vitesses, positions et temps d'échappement, sont attribuées aux N neurotransmetteurs présents dans la vésicule. Ces paramètres initiaux doivent cependant respecter les distributions de la section 3.1.2.

Puisque la fonction $randn(i, j)$ de MATLAB[®] crée une matrice de dimensions $i \times j$ composée de nombres aléatoires distribués selon une loi normale centrée et réduite, les vitesses initiales sont appelées de la sorte :

$$V_{X_0}^S = \sqrt{\frac{k_B T}{m}} \cdot randn(1, N) , \quad (3.95)$$

$$V_{Y_0}^S = \sqrt{\frac{k_B T}{m}} \cdot randn(1, N) , \quad (3.96)$$

$$V_{Z_0}^S = \left| \sqrt{\frac{k_B T}{m}} \cdot randn(1, N) \right| . \quad (3.97)$$

L'exposant S des équations précédentes signifie que la variable est une variable aléatoire de simulation. En procédant ainsi, on se retrouve avec trois vecteurs de dimension N . Ensuite, pour les positions initiales, la même procédure est appliquée :

$$X_0^S = \frac{a}{\sqrt{x_p}} \cdot randn(1, N) , \quad (3.98)$$

$$Y_0^S = \frac{a}{\sqrt{x_p}} \cdot randn(1, N) , \quad (3.99)$$

$$Z_0^S = zeros(1, N) . \quad (3.100)$$

La fonction $zeros(.)$ dans (3.100) génère un vecteur entièrement rempli de 0. Pour les temps d'échappement, puisque les temps entre les sorties consécutives de deux neurotransmetteurs suivent une loi exponentielle, il faut dans un premier temps en générer N à l'aide de la méthode de la transformée inverse :

$$\Delta T^S = \frac{\ln[rand(1, N)]}{\lambda} . \quad (3.101)$$

La fonction $rand(.)$ utilisée dans (3.101) retourne un vecteur de dimension N dont les nombres sont distribués selon une loi uniforme s'étalant de zéro à un. Pour obtenir les différents T_n il suffit tout simplement d'additionner les ΔT^S l'un à la suite de l'autre en partant du deuxième jusqu'au dernier.

3.2.3 Simulation de la diffusion des neurotransmetteurs

Une fois les positions et les vitesses initialisées, les neurotransmetteurs doivent diffuser dans la fente synaptique. La méthode utilisée pour simuler les processus de diffusion est une méthode de type Monte Carlo. Néanmoins, les processus $X(t)$ et $Y(t)$ de tous les modèles ne sont pas markoviens, ce qui pose un sérieux problème à l'élaboration d'un algorithme de simulation Monte Carlo basé uniquement sur les positions.

La question du caractère markovien des différents modèles de diffusion est cruciale. En effet, la technique exige que les particules soient déplacées aléatoirement sur des segments rectilignes à partir d'un point de phase connu, c'est-à-dire un point où les vitesses et positions instantanées sont connues. La position de phase de départ est toujours l'ancienne position ciblée.

Il existe une méthode de simulation dite *exacte* pour le processus Ornstein-Uhlenbeck intégré (voir Gillespie, 1996). En effet, les formules d'itération ne contiennent pas d'approximations polynomiales et elles sont valables pour tout incrément de temps Δt positif. Cet algorithme est parfaitement applicable au premier modèle de diffusion. Toutefois, comme les deux autres sont des variantes du premier modèle, il faudra adapter la technique. Il y a en fait deux conditions essentielles à respecter afin d'appliquer cet algorithme. Premièrement, les processus de vitesses et de positions des particules doivent être tous deux gaussiens. Deuxièmement, ces deux processus pris ensembles doivent être markoviens (voir Gillespie, 1996).

La première condition est respectée dans tous les modèles de diffusion (voir la section (3.1.3)). En ce qui a trait à la nature markovienne des processus conjoints de position et de vitesse, il faut noter que la position est l'intégrale du processus de vitesse. Ainsi, si $V_X(t)$ est markovien alors le couple $(X(t), V_X(t))$ est aussi markovien (voir Lefebvre, 2005). En fait, cette condition est vérifiée partout sauf dans le cas de diffusion avec bruit coloré.

Dans l'éventualité où ces deux conditions sont respectées, les espérances et les variances des deux processus doivent être définies ainsi que leur covariance, et ce, à partir d'une position, vitesse et temps initiaux connus. Ces paramètres sont alors calculés pour un intervalle de temps Δt fixe. En posant par exemple pour le processus $X^S(t)$:

$$m_X = E[X^S(t + \Delta t)|x_0, v_0, t_0] , \quad (3.102a)$$

$$m_{V_X} = E[V_X^S(t + \Delta t)|v_0, t_0] , \quad (3.102b)$$

$$\sigma_X^2 = VAR[X^S(t + \Delta t)|x_0, v_0, t_0] , \quad (3.102c)$$

$$\sigma_{V_X}^2 = VAR[V_X^S(t + \Delta t)|v_0, t_0] , \quad (3.102d)$$

$$\kappa_{XV_X} = COV[X^S(t + \Delta t), V_X^S(t + \Delta t)|x_0, v_0, t_0] , \quad (3.102e)$$

les formules d'itération simultanées des processus sont (voir Gillespie, 1996) :

$$V_X^S(t + \Delta t) = m_{V_X} + \sigma_{V_X} \cdot n_1 , \quad (3.103a)$$

$$X^S(t + \Delta t) = m_X + \left(\sigma_{V_X}^2 - \frac{\kappa_{XV_X}^2}{\sigma_X^2} \right)^{1/2} \cdot n_2 + \frac{\kappa_{XV_X}}{\sigma_X} \cdot n_1 . \quad (3.103b)$$

Les deux paramètres n_1 et n_2 sont deux nombres aléatoires indépendants générés selon des normales centrées réduites. Les paramètres des équations (3.102) doivent être alors définis pour chaque modèle de diffusion selon tous les processus.

La prise en charge des frontières en $z = 0$ et $z = L$ doit se faire de façon algorithmique. La façon de faire est simple, si le processus $Z^S(t)$ devient négatif après une itération, alors il est réfléchi selon sa valeur absolue à cet instant. La diffusion s'effectue jusqu'à l'itération où $Z^S(t) > L$. À cet instant la simulation de diffusion s'arrête, le temps et les positions X et Y du moment sont enregistrés. La précision du temps est au mieux de Δt . Voilà pourquoi l'intervalle de temps entre chaque itération doit être suffisamment court. D'ailleurs à ce sujet, considérant la puissance informatique de calcul disponible (Apple Macbook pro 5,1, ayant comme système d'exploitation, la distribution Linux Ubuntu 10.04), le choix de Δt s'est arrêté à $10^{-10}s$, qui est un bon compromis entre précision et temps de simulation raisonnables.

Enfin, au moment que la particule atteint la membrane postsynaptique, on applique une condition sur les positions X et Y pour déterminer si elle est à l'intérieur de la ZA. Si elle se trouve à l'extérieur, le temps d'arrivée de la particule à la membrane postsynaptique est rejeté. Il est ainsi assuré qu'une particule ne rejoignant pas la ZA ne participera pas au PP.

Simulation du premier modèle de diffusion

Pour le premier modèle de diffusion, les trois processus évoluent selon les mêmes formules itératives. Dans ce cas, il ne reste qu'à déterminer les moyennes, variances et covariances. Pour ce faire, il faut se référer à l'équation (3.19) pour développer le processus $V_X^S(t)$ et l'équation (3.13) pour $X^S(t)$. Toutefois, les positions, vitesses et temps initiaux sont connus

et non plus aléatoires, il faut donc poser $X^S(t_0) = x_0$ et $V_X^S(t_0) = v_0$. De plus, il faut supposer qu'une impulsion aléatoire a lieu dans l'intervalle $t - t_0$.

Le processus $V_X^S(t)$ est défini selon l'équation différentielle (3.19) dont la solution avec les particularités énoncées précédemment est :

$$V_X^S(t) = v_0 e^{-\gamma(t-t_0)} + \frac{1}{m} \int_{t_0}^t \eta_X(\tau) e^{\gamma(\tau-t)} d\tau . \quad (3.104)$$

L'espérance et la variance conditionnelles de ce processus sont :

$$E[V_X^S(t)|v_0, t_0] = v_0 e^{-\gamma(t-t_0)} , \quad (3.105)$$

$$VAR[V_X^S(t)|v_0, t_0] = \frac{k_B T}{m} (1 - e^{-2\gamma(t-t_0)}) \quad (3.106)$$

La solution pour $X(t)$ avec les conditions initiales connues est :

$$X^S(t) = x_0 + \frac{v_0}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) + \frac{1}{m\gamma} \int_{t_0}^t \eta_X(\tau) (1 - e^{\gamma(\tau-t)}) d\tau . \quad (3.107)$$

Ensuite il faut établir l'espérance et la variance conditionnelles pour $X(t)$:

$$E[X^S(t)|v_0, x_0, t_0] = x_0 + \frac{v_0}{\gamma} (1 - e^{-\gamma(t-t_0)}) , \quad (3.108)$$

$$VAR[X^S(t)|v_0, x_0, t_0] = \frac{k_B T}{m\gamma^2} [2\gamma(t-t_0) - 3 + 4e^{-\gamma(t-t_0)} - e^{-2\gamma(t-t_0)}] . \quad (3.109)$$

Finalement, il ne reste qu'à définir la covariance conditionnelle telle que :

$$COV[X^S(t), V_X^S(t)|v_0, x_0, t_0] = E[X^S(t)V_X^S(t)|v_0, x_0, t_0] - E[X^S(t)|v_0, x_0, t_0]E[V_X^S(t)|v_0, t_0] ,$$

$$COV[X^S(t), V_X^S(t)|v_0, x_0, t_0] = \frac{k_B T}{m\gamma} [1 - 2e^{-\gamma(t-t_0)} + e^{-2\gamma(t-t_0)}] . \quad (3.110)$$

Afin d'être cohérent avec la notation des équations (3.102), il ne suffit que de remplacer $(t - t_0)$ par Δt et t par $(t + \Delta t)$ dans les équations (3.105), (3.106), (3.108), (3.109) et (3.110). Ces dernières équations sont aussi valables pour les processus $Y(t)$ et $Z(t)$. D'après les équations (3.103) les formules d'itération sont :

$$V_X^S(t + \Delta t) = V_X^S(t)e^{-\gamma\Delta t} + \sqrt{\frac{k_B T}{m}(1 - e^{-2\gamma\Delta t})} \cdot n_1, \quad (3.111)$$

$$\begin{aligned} X^S(t + \Delta t) &= X^S(t) + \frac{V_X^S(t)}{\gamma}(1 - e^{-\gamma\Delta t}) \\ &+ \left\{ \frac{k_B T}{m}(1 - e^{-2\gamma\Delta t}) - \frac{k_B T}{m} \left[\frac{(1 - 2e^{-\gamma\Delta t} + e^{-2\gamma\Delta t})^2}{2\gamma\Delta t - 3 + 4e^{-\gamma\Delta t} - e^{-2\gamma\Delta t}} \right] \right\}^{\frac{1}{2}} \cdot n_2 \\ &+ \sqrt{\frac{k_B T}{m} \left[\frac{1 - 2e^{-\gamma\Delta t} + e^{-2\gamma\Delta t}}{\sqrt{2\gamma\Delta t - 3 + 4e^{-\gamma\Delta t} - e^{-2\gamma\Delta t}}} \right]} \cdot n_1. \end{aligned} \quad (3.112)$$

Simulation du deuxième modèle de diffusion

Le deuxième modèle présente deux cas distincts de diffusion radiale. Le premier cas est celui de l'oscillateur harmonique sous-amorti et le second est suramorti. La simulation du processus $Z(t)$ se fera exactement tel qu'énoncé aux équations (3.111) et (3.112).

Afin d'alléger le travail à effectuer, certaines observations s'imposent. Le temps moyen de premier passage du processus $Z(t)$ à la fente synaptique ainsi que son écart-type sont utiles afin de déterminer comment se comporte la variance des processus $X(t)$ et $Y(t)$ à proximité de la membrane postsynaptique. En considérant que l'espérance du processus $T_L(t)$ correspond à sa moyenne et que $\sigma_{T_L} = \sqrt{\text{VAR}[T_L(t)]}$ est son écart-type, on obtient :

$$E[T_L(t)] = \int_0^\infty t f_{T_L}(t) dt = \frac{16L^2}{D\pi^3} \sum_{j=0}^\infty \frac{(-1)^j}{(2j+1)^3}, \quad (3.113)$$

$$\begin{aligned} \sigma_{T_L} &= \sqrt{\int_0^\infty t^2 f_{T_L}(t) dt - (E[T_L(t)])^2} \\ &= \sqrt{\frac{128L^4}{D^2\pi^5} \sum_{j=0}^\infty \frac{(-1)^j}{(2j+1)^5} - \left(\frac{16L^2}{D\pi^3} \sum_{j=0}^\infty \frac{(-1)^j}{(2j+1)^3} \right)^2}. \end{aligned} \quad (3.114)$$

Sachant que :

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^\infty \frac{(-1)^j}{(2j+1)^3} &= \frac{\pi^3}{32}, \\ \sum_{j=0}^\infty \frac{(-1)^j}{(2j+1)^5} &= \frac{5\pi^5}{1536}, \end{aligned}$$

et selon les données du Tableau 3.1 on obtient que $E[T_L(t)] = 2,032 \times 10^{-7} \text{ s}$ et $\sigma_{T_L} = 1,659 \times 10^{-7} \text{ s}$.

Les particules, sous l'action d'une force radiale attractive, seront en moyenne contraintes à des déplacements latéraux moindres. Une fois à la membrane postsynaptique, elles seront donc moins dispersées et plus concentrées sur la ZA. Cet argument est valable pour le cas sous-amorti et le cas suramorti. Ainsi il devient intéressant d'évaluer à quel moment la variance des processus $X(t)$ et $Y(t)$ est maximale et quelle est sa valeur autour de $E[T_L(t)]$.

En fait, dans les deux cas, la variance est maximale à $t = 0$ et dans les deux cas elle vaut à cet instant :

$$VAR[X(0)] = \frac{a^2}{x_p}, \quad (3.115)$$

soit sa valeur à la sortie de la vésicule, et ce, peu importe la valeur du paramètre K de Hooke. En outre, à $t' = 2,032 \times 10^{-7} \text{ s}$ elle vaut dans le cas sous-amorti :

$$VAR[X(t')] \simeq \frac{4k_B T}{m\omega^2} - \frac{k_B T \gamma^2}{m\omega_0 \omega^2}, \quad (3.116)$$

et dans le cas suramorti, elle vaut :

$$VAR[X(t')] \simeq \frac{k_B T \gamma^2}{m\omega_0 \omega'^2} - \frac{4k_B T}{m\omega'^2}, \quad (3.117)$$

Dans les deux cas, la variance décroît avec le paramètre K . Dans le cas sous-amorti, la variance atteint sa valeur maximale lorsque K est à la limite entre les deux régimes soit $K = \frac{m\gamma^2}{4}$. À cette valeur, la variance vaut $2,2124 \times 10^{-22} m^2$, ce qui donne un écart-type de seulement $1,4874 \times 10^{-11} m$, une valeur inférieure au rayon d'une molécule de glutamate (voir deuxième chapitre).

Une valeur significative de la variance serait de l'ordre du nm^2 , ce qui signifie que K est de l'ordre du $1 \times 10^{-3} kg/s^2$. Cependant elle est assez petite pour qu'on puisse la considérer comme étant nulle. Ce cas est similaire à la simple diffusion selon un processus Ornstein-Uhlenbeck intégré.

Ceci étant dit, le cas de l'oscillateur harmonique stochastique appliqué spécifiquement à la diffusion de molécules de glutamate dans une fente synaptique telle que modélisée dans cette étude conduit à une diffusion qui tend vers une variance nulle. De cette façon il est alors supposé qu'un tel modèle de diffusion restreint le trajet des particules à une seule dimension, c'est-à-dire le long de la fente synaptique. Donc le seul processus à considérer est alors $Z(t)$.

Simulation du troisième modèle de diffusion

Le cas de la diffusion soumise à du bruit coloré est particulier en ce qu'il ne conduit pas à un couple position et vitesse markovien. La cause étant la fonction d'autocorrélation du bruit qui impose un temps de corrélation fini. Cependant, comme il le fut mentionné dans la section 3.1.3, la largeur à la mi-hauteur de la fonction d'autocorrélation du bruit coloré pour une particule de glutamate est minime ($3,89 \times 10^{-14} s$). En comparaison, l'intervalle de temps d'itération Δt est environ 2570 fois plus grand. On peut alors supposée que la fonction d'autocorrélation du bruit coloré est une approximation de celle du bruit blanc tel que :

$$e^{-\gamma|t_2-t_1|} \rightarrow \delta(t_2 - t_1) , \quad (3.118)$$

où la flèche $\rightarrow$ signifie une correspondance approximative.

L'hypothèse suivante est alors émise : Considérant la réalité physique des processus de diffusion avec bruit coloré énoncée dans ce modèle de synapse chimique, il est supposé que ces processus se comportent de façon markovienne. De cette façon, les formules d'itération (3.103) sont appliquées.

Des tests statistiques seront présentés afin de déterminer s'il y a lieu de rejeter cette hypothèse.

Afin d'établir les équations d'évolution pour le couple $V_X^S(t)$ et $X^S(t)$, il faut tout d'abord trouver les moyennes, variances et covariance tout comme pour le premier modèle de diffusion. Tout d'abord, les solutions aux équations différentielles du mouvement avec bruit coloré sont :

$$V_X^S(t) = v_0 e^{-\gamma(t-t_0)} + \frac{1}{m} \int_{t_0}^t \zeta_X(\tau) e^{\gamma(\tau-t)} d\tau , \quad (3.119)$$

$$X^S(t) = x_0 + \frac{v_0}{\gamma} (1 - e^{-\gamma(t-t_0)}) + \frac{1}{m\gamma} \int_{t_0}^t \zeta_X(\tau) (1 - e^{\gamma(\tau-t)}) d\tau . \quad (3.120)$$

La moyenne et la variance conditionnelles pour $V_X(t)$ sont donc :

$$E[V_X^S(t)|v_0, t_0] = v_0 e^{-\gamma(t-t_0)} , \quad (3.121)$$

$$VAR[V_X^S(t)|v_0, t_0] = \frac{k_B T}{m} (1 - 2\gamma(t-t_0)e^{-2\gamma(t-t_0)} - e^{-2\gamma(t-t_0)}) . \quad (3.122)$$

Pour le processus $X(t)$, on obtient :

$$E[X^S(t)|v_0, x_0, t_0] = x_0 + \frac{v_0}{\gamma} (1 - e^{-\gamma(t-t_0)}) , \quad (3.123)$$

$$VAR[X^S(t)|v_0, x_0, t_0] = \frac{k_B T}{m\gamma^2} \left[2\gamma(t-t_0)(2 + 2e^{-\gamma(t-t_0)} - e^{-2\gamma(t-t_0)}) - 9 + 12e^{-\gamma(t-t_0)} - 3e^{-2\gamma(t-t_0)} \right]. \quad (3.124)$$

La covariance conditionnelle des deux processus est :

$$COV[X^S(t), V_X^S(t)|v_0, x_0, t_0] = \frac{2k_B T}{m\gamma} \left[1 - \gamma(t-t_0)(e^{-\gamma(t-t_0)} - e^{-2\gamma(t-t_0)}) - 2e^{-\gamma(t-t_0)} + e^{-2\gamma(t-t_0)} \right]. \quad (3.125)$$

Ce qui conduit aux équations d'évolution pour $V_X(t)$ et $X(t)$:

$$V_X^S(t + \Delta t) = V_X^S(t)e^{-\gamma\Delta t} + \sqrt{\frac{k_B T}{m}(1 - 2\gamma\Delta te^{-2\gamma\Delta t} - e^{-2\gamma\Delta t})} \cdot n_1, \quad (3.126)$$

$$\begin{aligned} X^S(t + \Delta t) = & X^S(t) + \frac{V_X^S(t)}{\gamma}(1 - e^{-\gamma\Delta t}) \\ & + \left\{ \frac{k_B T}{m}(1 - 2\gamma\Delta te^{-2\gamma\Delta t} - e^{-2\gamma\Delta t}) \right. \\ & - \frac{4k_B T}{m} \left[\frac{(1 + \gamma\Delta t(e^{-2\gamma\Delta t} - e^{-\gamma\Delta t}) - 2e^{-\gamma\Delta t} + e^{-2\gamma\Delta t})^2}{2\gamma\Delta t(2 + 2e^{-\gamma\Delta t} - e^{-2\gamma\Delta t}) - 9 + 12e^{-\gamma\Delta t} - 3e^{-2\gamma\Delta t}} \right] \left. \right\}^{\frac{1}{2}} \cdot n_2 \\ & + 2\sqrt{\frac{k_B T}{m}} \left[\frac{(1 + \gamma\Delta t(e^{-2\gamma\Delta t} - e^{-\gamma\Delta t}) - 2e^{-\gamma\Delta t} + e^{-2\gamma\Delta t})}{\sqrt{2\gamma\Delta t(2 + 2e^{-\gamma\Delta t} - e^{-2\gamma\Delta t}) - 9 + 12e^{-\gamma\Delta t} - 3e^{-2\gamma\Delta t}}} \right] \end{aligned} \quad (3.127)$$

3.2.4 Simulation de la réception et de l'activation

Une fois que les instants d'arrivées à la ZA ont été enregistrés, il faut déterminer parmi les M récepteurs, lequel rencontrera un neurotransmetteur.

Supposons que le nombre d'instants d'arrivées enregistrées est n . Alors pour déterminer à quel récepteur est associé chacun des n neurotransmetteurs, il faut procéder de la façon suivante :

$$indice = \text{ceil}(M \text{ rand}(n)), \quad (3.128)$$

où *indice* indique l'étiquette du récepteur rencontré et *ceil*(.) est une fonction MATLAB[®]

retournant le plus grand entier de l'expression entre les parenthèses. De cette façon, les probabilités d'obtenir n'importe quelle étiquette sont équiprobables.

Ensuite, il faut savoir combien de particules ont rencontré chaque récepteur sur toute la durée de la transmission synaptique. Ainsi pour le m^e récepteur, l'arrivée d'une seconde particule est l'instant de la première activation. Si une troisième particule s'y présente pendant l'activation, elle est absorbée. Sinon, si elle arrive après, elle reste captive jusqu'à l'arrivée de la prochaine qui enclenchera instantanément une seconde dépolarisation et ainsi de suite.

En procédant de cette façon, les temps d'activations des canaux sont donc enregistrés. Il ne suffit que de les intégrer dans les équations (3.93) et (3.94) et afficher le résultat pour obtenir la courbe de la tension postsynaptique en fonction du temps.

CHAPITRE 4

Résultats et Discussion

Ce chapitre présente les résultats obtenus à la suite des simulations présentées au chapitre précédent. Tout d'abord, l'espace de variabilité de certains paramètres sera défini. Ensuite, des tests statistiques seront présentés afin d'évaluer si les algorithmes de diffusion sont adéquats. Par la suite, des analyses en fonction des paramètres sur la variabilité des courbes seront pratiquées. Enfin, avec ces informations, un modèle analytique sera proposé.

4.1 Espace de variabilité des paramètres

Voici les paramètres qui n'ont pas encore d'espace de variabilité :

Tableau 4.1: Paramètres

Symbole	Définition
N	Nombre de neurotransmetteurs dans une vésicule
a	Rayon de l'intersection circulaire entre la vésicule et la membrane présynaptique
λ	Taux de sécrétion
c	Rayon de la ZA
M	Nombre de récepteurs à la ZA
τ	Temps d'activation d'un récepteur
I_0	Intensité du courant injecté par un seul récepteur activé
R	Résistance électrique de la membrane postsynaptique
C	Capacité électrique de la membrane postsynaptique

Dans les modèles mentionnés en revue de littérature, quelques-uns évoquent que le nombre de neurotransmetteurs emmagasinés dans une vésicule peut osciller entre 500 et 2000 (voir Glavinovic, 1999; Ventriglia et Maio, 2000). Ce paramètre variera donc à l'intérieur de cet espace.

Il n'existe pas de mesure précise sur l'ouverture que forme la vésicule sur la membrane présynaptique. La borne inférieure de a est choisie intuitivement à $1nm$, soit un peu moins du double du diamètre d'une molécule de glutamate. Quant à la borne supérieure, elle est posée à $20nm$, la même valeur que la longueur de la fente synaptique, L .

Le taux de sécrétion λ n'est pas non plus un paramètre bien établi. Sachant que le temps moyen entre l'échappement consécutif de deux neurotransmetteurs est $1/\tau$ et que le temps moyen de premier passage suite à la diffusion est de $2,032 \times 10^{-7}s$, on peut supposer qu'un

temps moyen autour de $0,1 \times 10^{-7} s$ pour l'intervalle d'échappement consécutif est raisonnable, on a donc un $\lambda = 10 \times 10^6 s^{-1}$. D'autre part, puisque le temps d'activité d'un récepteur est de l'ordre de la ms , il serait intéressant de voir comment se comporte la transmission synaptique si la sécrétion se fait beaucoup plus lentement. En posant $\lambda = 0,01 \times 10^6 s^{-1}$ on suppose que le temps moyen de sécrétion est de $0,1 ms$. Ainsi le paramètre de sécrétion variera entre ces deux valeurs.

La dimension de la ZA est alors définie selon celle de l'ouverture de la vésicule. Ainsi il est supposé que son rayon c variera entre 15 et $50 nm$. D'ailleurs le nombre de récepteurs présents à la ZA variera entre 25 et 500. La borne inférieure est sciemment basse afin d'observer ce qui peut arriver si tous les récepteurs sont activés. La borne supérieure a été choisie selon le nombre maximal de récepteurs pouvant être activés par l'action de 1000 neurotransmetteurs (2 particules pour activer un récepteur).

Du côté des récepteurs, puisque leurs caractéristiques sont grandement inspirées des récepteurs AMPA, leur temps d'activation τ est de $2 ms$ et l'intensité du courant entrant I_0 est de $2 pA$ (voir Vaithianathan *et al.*, 2005). Quant à la membrane postsynaptique, sa résistance électrique est de $100 M\Omega$ et sa capacité C de $100 pF$ (voir Koch, 1999).

Ainsi, parmi les paramètres du tableau 4.1, seuls N , a , λ , c et m ont un espace de variation. À cet effet, il est posé que le modèle de référence sera caractérisé par la combinaison présentée au tableau 4.2.

Tableau 4.2: Valeurs de référence pour les variables du modèle

Symbole	Valeur de référence
N	1000
a	$5 nm$
λ	$1 \times 10^6 s^{-1}$
c	$30 nm$
M	100

4.2 Tests statistiques

Des tests statistiques sont nécessaires pour vérifier s'il y a concordance entre les simulations et les équations analytiques proposées au dernier chapitre. Les processus qui seront testés sont :

- le temps de premier passage à la membrane postsynaptique $T_L(t)$,
- le couple $X(t)$ et $Y(t)$ du premier modèle,
- le couple $X(t)$ et $Y(t)$ du troisième modèle.

Puisque les autres variables aléatoires telles les positions, vitesses et temps initiaux sont directement générées avec des fonctions issues d'un logiciel commercial, ils ne seront pas formellement testés.

4.2.1 Test sur $T_L(t)$

Le processus qui serait le plus susceptible de ne pas concorder avec les expressions analytiques est le temps de premier passage T_L , à cause du traitement algorithmique des frontières. Le test à prodiguer est un test de Pearson du χ^2 permettant une comparaison quantitative entre la distribution théorique et celle obtenue par simulation.

Avant de débiter, il faut émettre les hypothèses propres au test :

- H_0 : La simulation proposée pour les temps de premier passage respecte la distribution analytique de l'équation (3.85),
- H_1 : La simulation proposée diverge de la distribution analytique.

Ce test est effectué sur un échantillon de N particules. On obtiendra alors le même nombre de temps de premier passage simulés à l'aide des formules d'évolution (3.111) et (3.112). Les positions initiales sont toutes mises à $Z = 0$ et les vitesses initiales sont toutes nulles. Les temps recueillis sont ensuite regroupés en J compartiments de largeur Δt . Un décompte des particules dont le temps de premier passage échoue à l'intérieur de l'intervalle spécifique d'un compartiment (q_i) est effectué, et ce, pour tous les intervalles.

Ensuite, un travail similaire est effectué avec la formule analytique. Le même découpage en compartiments est prodigué, mais le décompte théorique des particules dans chaque intervalle Q_i se fait de la façon suivante pour le i^e :

$$Q_i = N \int_{(i-1)\Delta t}^{i\Delta t} f_{T_L}(\tau) d\tau , \quad (4.1)$$

où $f_{T_L}(t)$ est défini selon l'équation (3.85). Or, cette distribution contient une somme infinie de termes. Afin de résoudre l'intégrale de l'équation (4.1), il faut faire une simplification en ne gardant qu'un nombre restreint de termes. Pour se faire il faut voir comment se comporte $f_{T_L}(t)$ dans le temps selon le nombre de termes considérés.

Il faut toutefois remarquer qu'à $t = 0$, $f_{T_L}(0)$ diverge. En effet on obtient alors :

$$f_{T_L}(0) = \frac{D\pi}{L^2} \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j (2j+1) . \quad (4.2)$$

Il faut d'ailleurs évaluer à quel instant l'erreur commise est maximale pour un nombre

fixe de termes (n) dans la sommation. Puisque dans l'absolu, le terme $\exp\left(\frac{-D(2j+1)^2\pi^2}{4L^2}t\right)$ décroît beaucoup plus vite que ne croît le terme $(2j+1)$, l'erreur absolue commise est alors le premier terme laissé de côté tel que :

$$E_n(t) = \left| \frac{D\pi}{L^2}(-1)^{n+1}(2(n+1)+1)\exp\left(\frac{-D(2(n+1)+1)^2\pi^2}{4L^2}t\right) \right|. \quad (4.3)$$

Comme elle décroît exponentiellement avec le temps, elle sera donc maximale autour de $t = \epsilon$. En choisissant $\epsilon = 1ns$, on obtient alors la courbe d'erreur absolue en fonction de nombre de termes inclus dans la sommation de la figure 4.1. On remarque que l'erreur tend très rapidement vers 0. Toutefois, puisque la puissance de calcul disponible est plus que suffisante, 5000 termes seront considérés dans la somme.

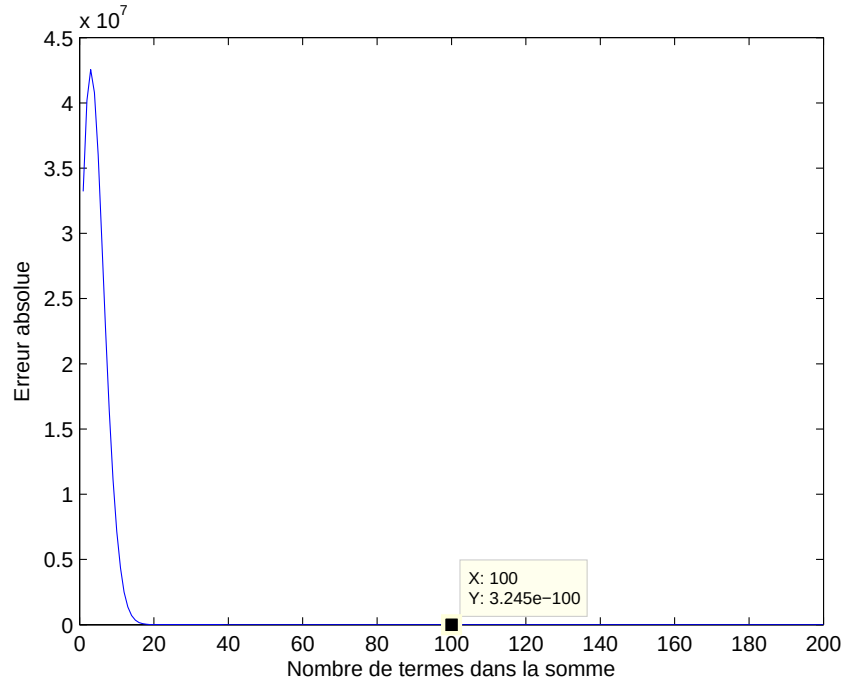


Figure 4.1: Erreur absolue de $f_{T_L}(\epsilon)$

Ensuite, on calcule le paramètre suivant :

$$\Delta^2 = \sum_{i=1}^J \frac{(q_i - Q_i)^2}{Q_i}. \quad (4.4)$$

L'hypothèse H_0 du test est rejetée à la faveur de H_1 , au seuil de confiance α si la condition suivante est respectée :

$$\Delta^2 > \chi_{\alpha, J-r-1}^2, \quad (4.5)$$

où $\chi_{\alpha, J-r-1}^2$ est la valeur à partir de laquelle une variable distribuée selon une χ^2 à $(Jr - 1)$ degré de liberté atteint une valeur cumulative de $(1 - \alpha)$. J représente le nombre de compartiments utilisés et r représente le nombre de paramètres à estimer.

Puisque le nombre de particules contenues dans une vésicule est de 1000, le nombre idéal de compartiments à utiliser afin d'avoir une haute résolution est $J = 100$. De plus, puisqu'il n'y a aucun paramètres à estimer, $r = 0$. Le seuil unilatéral α typiquement choisi dans moult analyses statistiques est de 5%, selon cette norme établie, ce sera le seuil de confiance des tests. Ceci étant dit, $\chi_{0,05,99}^2 = 123,23$.

En effectuant 100 fois ce test avec 1000 particules, on obtient l'histogramme moyen de la figure 4.2 et une valeur moyenne de $\Delta^2 = 105,11$. Puisqu'elle est en deçà de 123,23, on doit conclure que ce test ne permet pas de rejeter H_0 au seuil de 0,05.

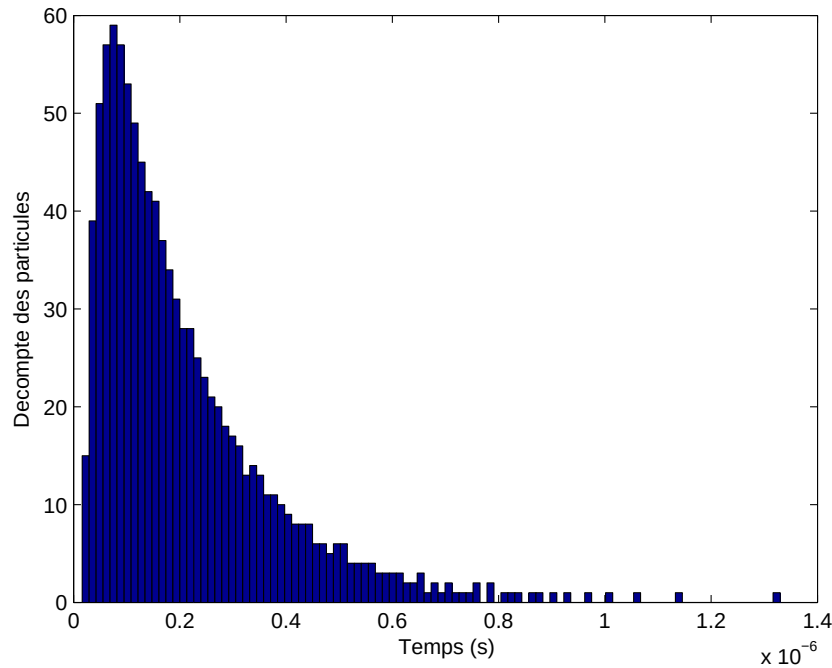


Figure 4.2: Histogramme moyen des temps de premier passage simulés

4.2.2 Test sur le couple $X(t)$ et $Y(t)$ du premier modèle

Pour tester le couple $X(t)$ et $Y(t)$ du premier modèle, la procédure est semblable au test précédent. En effet, c'est un autre test de Pearson au même seuil. Cependant, les particules

diffuseront pendant un certain temps t_s . Après ce temps, une comparaison entre leur distribution simulée et celle théorique sera effectuée. Toutes les particules débutent leur périple à l'origine avec une énergie cinétique nulle.

L'espace est divisé en compartiments de disques concentriques. On sait que la probabilité théorique pour que les processus $X(t)$ et $Y(t)$ se trouvent à l'intérieur d'un cercle de rayon c est donnée par l'équation (3.88). Ainsi, la probabilité que le couple se retrouve à l'intérieur d'un disque délimité par un cercle de rayon c_1 et un cercle de rayon c_2 tel que $c_2 > c_1$ est :

$$P[c_1^2 < X^2(t_s) + Y^2(t_s) \leq c_2^2] = P[X^2(t_s) + Y^2(t_s) \leq c_2^2] - P[X^2(t_s) + Y^2(t_s) \leq c_1^2] . \quad (4.6)$$

Ce qui donne :

$$P[c_1^2 < X^2(t_s) + Y^2(t_s) \leq c_2^2] = \exp\left(\frac{-c_2^2}{2\sigma^2(t_s)}\right) - \exp\left(\frac{-c_1^2}{2\sigma^2(t_s)}\right) , \quad (4.7)$$

où $\sigma^2(t_s) = \frac{k_B T}{m\gamma^2} [2\gamma(t_s) - 3 + 4e^{-\gamma(t_s)} - e^{-2\gamma(t_s)}]$.

En effectuant 100 fois le test sur 1000 particules et 100 compartiments sur une période de $1\mu s$, on obtient $\Delta^2 = 87,56$. L'histogramme des distances radiales par rapport à l'origine est présentée à la figure 4.3

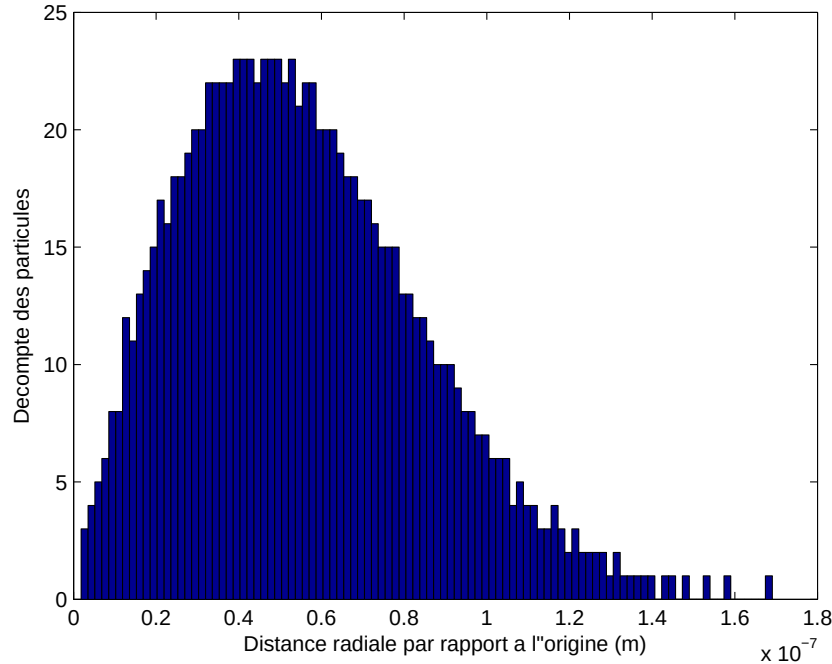


Figure 4.3: Histogramme des distances radiales simulées

Encore une fois, on ne peut rejeter la simulation selon ce test.

4.2.3 Test sur le tandem $X(t)$ et $Y(t)$ du troisième modèle

À la section 3.2.3, l'hypothèse que les processus de diffusion avec bruit coloré étaient considérés comme markovien avait été proposée. En effectuant un test de Pearson comparable au test précédent sur le tandem $X(t)$ et $Y(t)$, mais en utilisant les équations d'évolutions (3.126) et (3.127), il sera possible ou non de rejeter cette hypothèse. Il faut noter que la variance des processus avec bruit coloré vaut après un temps t_s :

$$\sigma^2(t_s) = \frac{k_B T}{m\gamma^2} \left[2\gamma t_s (2 + 2e^{-\gamma t_s} - e^{-2\gamma t_s}) - 9 + 12e^{-\gamma t_s} - 3e^{-2\gamma t_s} \right] \quad (4.8)$$

En ayant 1000 particules diffusant pendant $1\mu s$ à partir de positions initiales à l'origine et de vitesses initiales nulles et en segmentant en 100 compartiments, en répétant l'expérience 100 fois, on obtient une moyenne de $\Delta^2 = 98,97$. Donc, l'hypothèse markovienne ne peut être rejetée selon ce test. Toutefois ce test n'est pas idéal pour ce type d'hypothèse. Il permet cependant d'apprécier une absence d'incohérence entre les simulations et l'hypothèse proposée pour cette application spécifique. L'histogramme des distances radiales par rapport à l'origine est présentée à la figure 4.4.

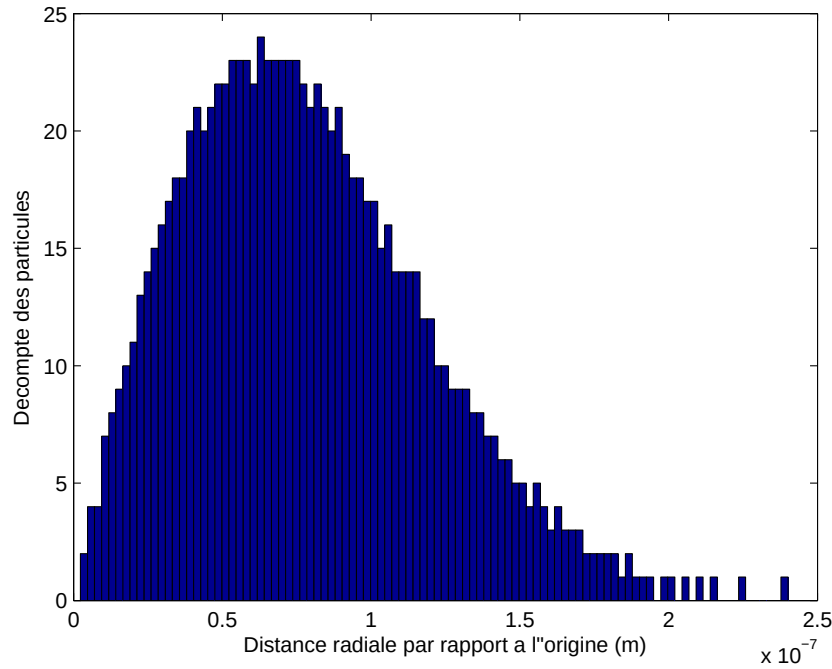


Figure 4.4: Histogramme des distances radiales simulées

4.3 Tests sur les paramètres

Maintenant qu'il a été démontré que la simulation des processus de diffusion n'avait pas à être remise en cause suite aux différents tests de Pearson au seuil unilatéral de 5%, il est temps de visualiser les courbes d'un PP générées par chacun des modèles. Ces courbes sont présentées aux figures 4.5 et 4.6. Les valeurs des variables ont été fixées à celles présentées au tableau 4.2. Dans ces simulations, les vitesses initiales en Z ont été incorporées.

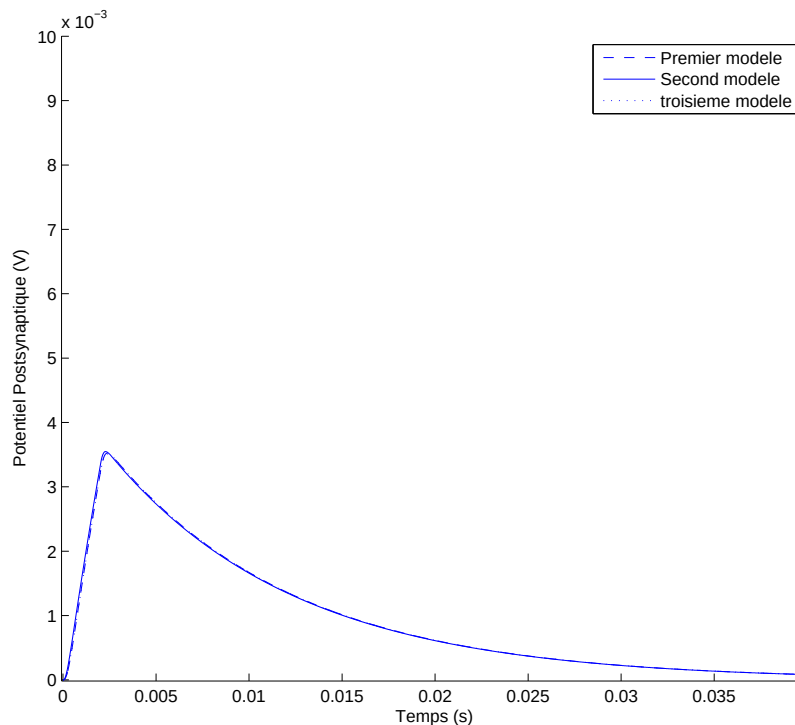


Figure 4.5: Courbes superposées des PP pour les trois modèles

On remarque que les trois courbes sont très semblables pour ces valeurs données. La rapide montée est caractérisée par la sécrétion et la diffusion tandis que la lente descente est plutôt caractérisée par les spécificités électriques de la membrane. Les courbes de la figure 4.5 et les courbes de la figure 4.7 obtenues avec des mesures prises sur le nerf moteur de l'écrevisse sont comparables. Les hauteurs maximales sont comparables, les formes sont similaires et les étendues temporelles concordent. Toutefois, le rayon de courbure au sommet des courbes simulées est inférieur à celui des courbes mesurées. Il faut noter que toutes les différences peuvent s'expliquer de multiples façons (température de l'écrevisse différente de celle de l'humain, différents types de neurotransmetteurs et récepteur, choix des valeurs des paramètres, etc.), mais dans l'ensemble, on remarque que les trois modèles produisent des

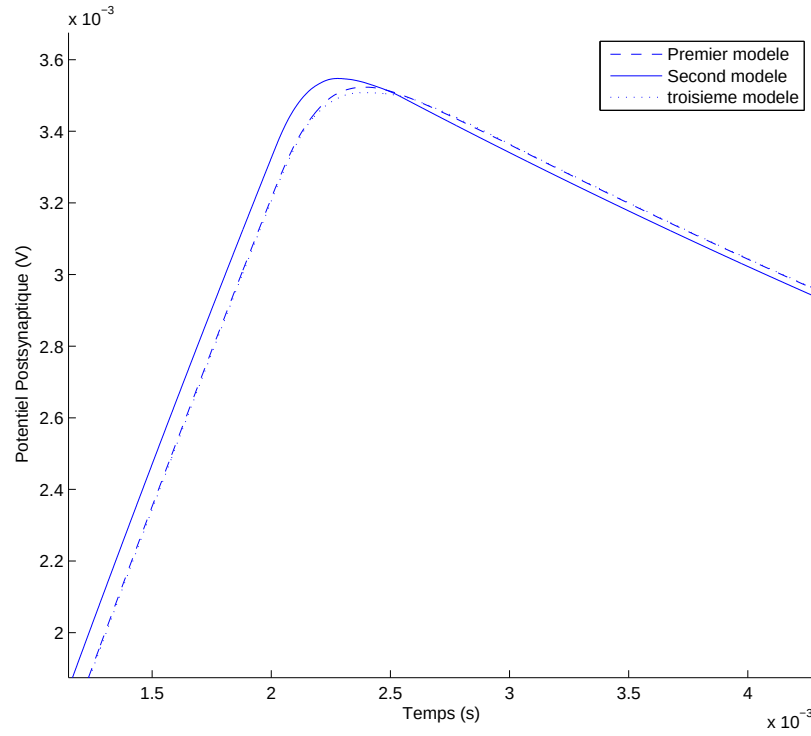


Figure 4.6: Courbes superposées des PP pour les trois modèles, mises à l'échelle

courbes biologiquement plausibles.

On ne peut examiner directement les effets des paramètres sur les courbes de potentiels postsynaptiques en absence de formules analytiques. Afin d'évaluer comment se comportent les courbes des modèles en fonction des cinq paramètres ajustables, il faut établir quelles mesures empiriques doivent être prises à cet effet et effectuer une analyse statistique sur ces mesures. Il en y a quatre pouvant très bien décrire le comportement des courbes. La première est la valeur maximale du potentiel V_{max} choisie parce que le déclenchement de potentiel d'action est intimement lié à cette valeur des PP. Dans le même ordre d'idée, il faut connaître à quel instant t_{max} ce maximum est atteint. Ensuite, plus spécifiquement en rapport à la forme de la courbe, l'asymétrie doit être mesurée à l'aide du troisième moment standardisé, (la *skewness* en anglais) γ_3 . Enfin, un autre facteur de forme à prendre en compte est son aplatissement qui se mesure à l'aide du coefficient d'aplatissement (*kurtosis*) β_4 .

Une question pertinente est de savoir à quel point les facteurs ont une influence sur ces quatre mesures et lesquels sont prépondérants. Pour ce faire, il faut d'abord dresser un plan d'expérimentation. Puisqu'il est question de simulations, la variabilité expérimentale n'est pas un facteur déterminant dans l'analyse des courbes obtenues. De même, il n'est pas

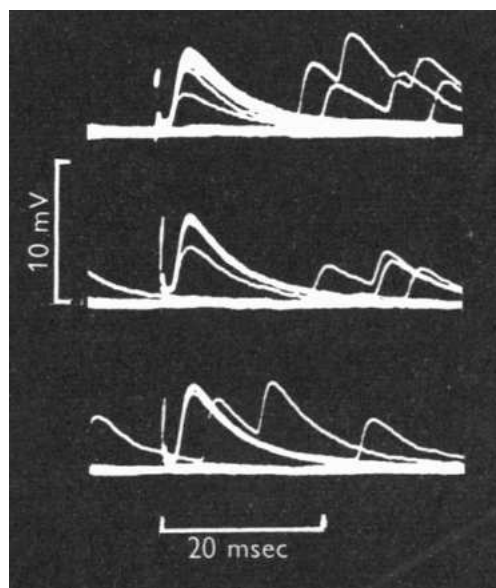


Figure 4.7: Courbes de potentiels postsynaptiques tirées de Furshpan et Potter (1959)

nécessaire d'effectuer des répétitions sur une même combinaison de paramètres. Selon l'espace de variabilité des variables présenté à la section 4.1, il est plus aisé d'adopter uniquement deux modalités pour chacun des cinq facteurs. Ces modalités sont codées selon deux valeurs, -1 et +1, la première équivaut à la borne inférieure du domaine de variabilité et la seconde pour la borne supérieure. Ensuite, il faut effectuer une analyse de la variance sur chacune des mesures. Cette analyse permettra de filtrer les effets qui ne sont pas statistiquement significatifs. Un effet n'est pas statistiquement significatif lorsque la probabilité que la variabilité de l'effet n'explique pas la variabilité de la réponse ($p - value$) est supérieure au seuil α .

Si les vérifications usuelles sur la distribution des résidus ne présentent aucune anomalies, alors l'importance relative des effets statistiquement significatifs peut être présentée à l'aide d'un diagramme de Pareto. Dans un tel diagramme, l'importance des effets sur la réponse est représentée sous forme de barres horizontales, l'effet le plus important possède la plus longue barre et se trouve en tête de liste. L'importance de chaque effet est mesurée dans un espace standardisé ce qui permet leur comparaison. Ensuite, l'équation du modèle de régression sur la réponse mesurée est présentée, ainsi qu'une courte discussion sur les résultats obtenus.

On peut d'emblée soupçonner que le nombre de neurotransmetteurs (N) et de neuro-récepteurs (M) sont deux facteurs qui peuvent, en interaction, avoir de l'influence sur les mesures. À cet effet, il faut générer un plan d'expérimentation qui puisse tenir compte des interactions entre les facteurs significatifs. Ayant à la base cinq facteurs à deux modalités, un plan factoriel complet compte 32 essais indépendants. À chaque essai, les quatre mesures sont prises. Puisque la quantité d'essais à effectuer semble raisonnable, il n'est pas nécessaire

de fractionner le plan. Ce sera donc un plan factoriel complet qui sera généré à l'aide du logiciel Statistica[®]. Les plans et les résultats sont présentés en annexes.

4.3.1 Analyse statistique du premier modèle

Au début de cette section, il a été question d'interactions entre les paramètres. Afin d'explorer leurs effets, il faut d'abord tester des modèles de régression qui tiennent compte du maximum d'interactions possibles, et ce, pour chaque mesure. Pour le plan proposé, il peut y avoir jusqu'à trois facteurs qui interagissent entre eux. Ce qui donne un total de 26 coefficients possibles (en tenant compte du coefficient d'ordre 0).

Dans le cas de V_{max} , l'analyse de la variance (au seuil $\alpha = 5\%$) faite sur toutes ces interactions montre que toutes celles qui incluent le paramètre d'ouverture de la vésicule a ne sont pas significatives. Elles sont alors toutes rejetées. En reprenant l'analyse comprenant uniquement les effets significatifs, on obtient un coefficient de détermination R^2 de 0,9883. Ce coefficient est en fait la proportion de la variabilité explicable par les effets du modèle sur la réponse. Puisque les simulations ne nécessitent aucune manipulation expérimentale, le risque d'un surapprentissage sur la régression est réduit.

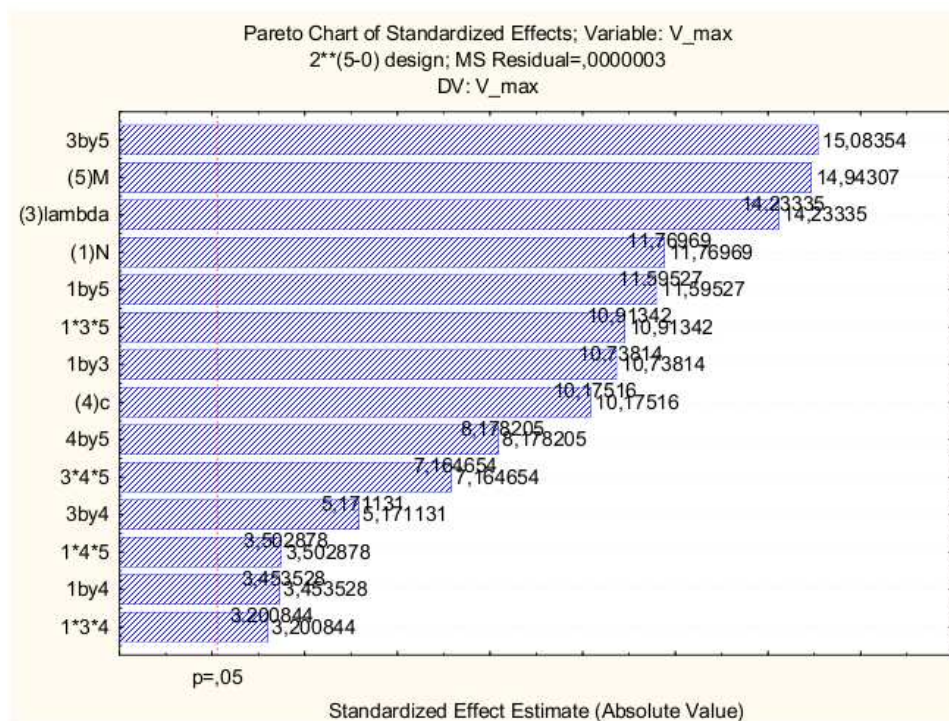


Figure 4.8: Diagramme de Pareto pour V_{max} du premier modèle tiré de Statistica[®]

Le diagramme de Pareto sur V_{max} du premier modèle est présenté à la figure 4.8. On

remarque que l'effet le plus important est l'interaction de λ avec M , suivi de très près par M et λ pris individuellement. L'effet N les suit immédiatement après. Ce sont donc les effets déterminants à la réponse V_{max} .

Parce que les unités des différents facteurs varient avec des ordres de grandeur de 1×10^{-9} à 1×10^6 , une régression ne peut s'effectuer dans les unités propres aux variables. La régression doit être faite à l'aide du codage $(-1, +1)$ des variables. Selon ce codage, les facteurs seront notés avec un ' (ex. : $M \rightarrow M'$) Ce faisant, on obtient l'équation de régression suivante :

$$\begin{aligned}
 V_{max} = & 0,002492 + 0,001183N' + 0,001430\lambda' + 0,001022c' + 0,001501M' \\
 & + 0,001079N'\lambda' + 0,000347N'c' + 0,001165N'M' + 0,000520\lambda'c' + 0,001516\lambda'M' \\
 & + 0,000822c'M' + 0,000322N'\lambda'c' + 0,001097N'\lambda'M' + 0,000352N'c'M' + 0,000720\lambda'c'M' .
 \end{aligned}
 \tag{4.9}$$

Dans le cas de t_{max} , l'analyse de la variance sur tous les effets montre que seuls les facteurs N et λ ainsi que leur interaction sont statistiquement significatifs. En ne retenant que ces effets, on obtient un $R^2 = 0,9383$.

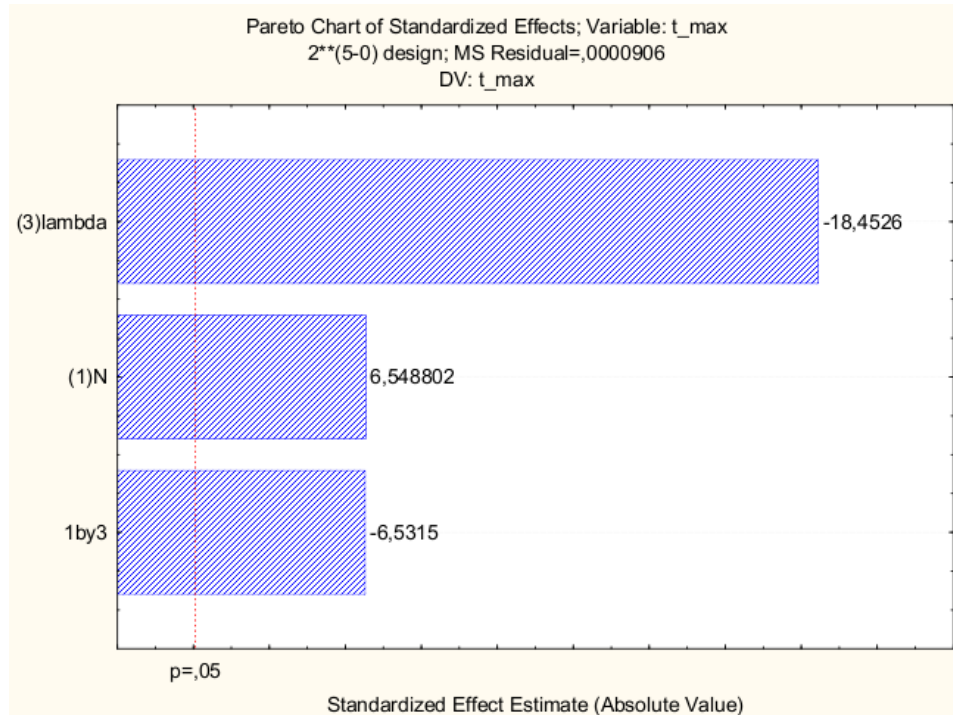


Figure 4.9: Diagramme de Pareto pour t_{max} du premier modèle tiré de Statistica®

D'après le diagramme de Pareto pour cette réponse (voir figure 4.9), on remarque que le

paramètre λ est de loin le plus important à l'instant où le potentiel postsynaptique est maximal. Le fait qu'il soit beaucoup plus important que tout autre effet signifie que la diffusion est accessoire comparativement à la sécrétion.

L'équation de régression dans les unités du codage donne :

$$t_{max} = 0,033115 + 0,011022N' - 0,031057\lambda' - 0,010993N'\lambda' . \quad (4.10)$$

Dans le cas de l'asymétrie de la courbe, γ_3 , l'analyse de la variance initiale montre encore une fois que le facteur a et toutes les interactions auxquelles il participe ne sont pas statistiquement significatives, mais en plus, la seule interaction statistiquement significative comprenant le facteur c est avec le facteur λ . Une fois les effets non significatifs filtrés, on obtient un $R^2 = 0,9890$.

D'après le diagramme de Pareto de la figure 4.10, on remarque que l'effet qui a de loin le plus grand impact sur la variabilité de l'asymétrie de la courbe est le facteur λ . Il est suivi par N et de l'interaction N avec λ .

L'équation de régression dans les unités du codage donne :

$$\begin{aligned} \gamma_3 = & 1,011728 - 0,384207N' + 1,354016\lambda' - 0,126758c' + 0,290282M' \\ & + 0,384072N'\lambda' + 0,155064N'M' + 0,126768\lambda'c' - 0,290427\lambda'M' - 0,155198N'\lambda'M' . \end{aligned} \quad (4.11)$$

Dans le cas de l'aplatissement de la courbe, β_4 , l'analyse de la variance montre que seuls les facteurs N , λ et M sont statistiquement significatifs ainsi que quelques-unes de leurs combinaisons, notamment la triple. En ne prenant que les effets statistiquement significatifs, on obtient un $R^2 = 0,9539$.

D'après le diagramme de Pareto de la figure 4.11, on remarque qu'une fois de plus le paramètre λ est de loin le plus important. Les autres effets restants ne se démarquent que peu les uns des autres.

L'équation de régression est alors :

$$\begin{aligned} \beta_4 = & 5,484860 + 0,634593N' + 2,445072\lambda' - 0,487304M' \\ & - 0,635638N'\lambda' - 0,679228N'M' + 0,486183\lambda'M' + 0,678201N'\lambda'M' . \end{aligned} \quad (4.12)$$

Les constatations précédentes sont très révélatrices sur l'importance des différents paramètres du modèle. En effet, pour les domaines de variabilité attribués aux facteurs a et c , on

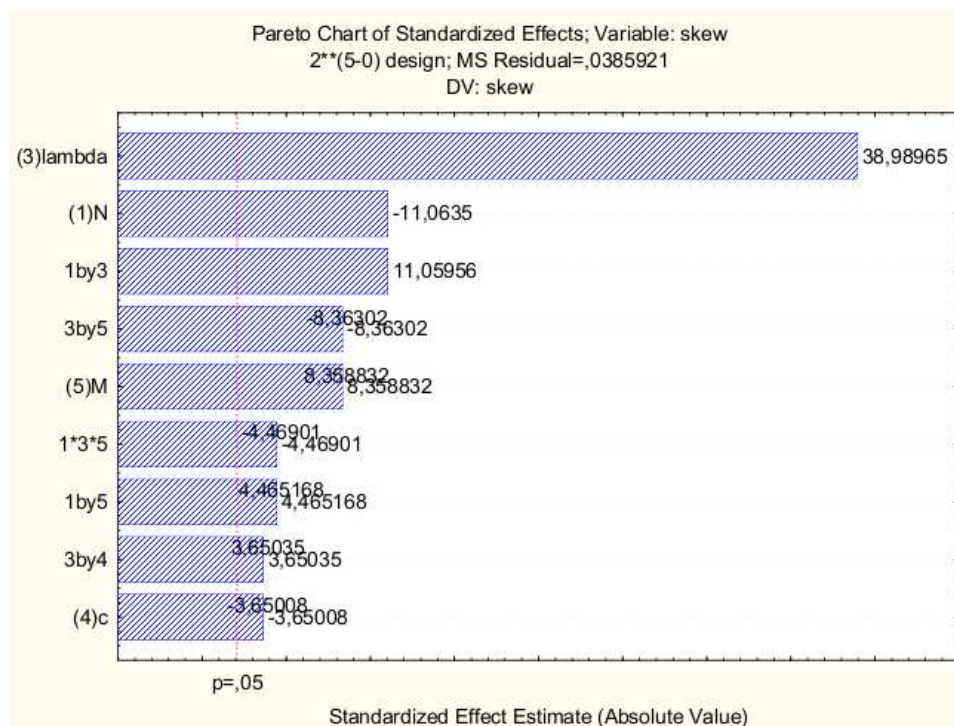


Figure 4.10: Diagramme de Pareto pour γ_3 du premier modèle tiré de Statistica[®]

remarque que leur rôle n'est que secondaire. D'ailleurs, a n'a été statistiquement significatif dans aucune analyse. Par contre, c est significatif uniquement pour V_{max} et γ_3 .

À l'opposé, le paramètre λ est toujours dans le peloton de tête des effets statistiquement significatifs. Toutefois, il faut remarquer que le domaine de variabilité du facteur de sécrétion est très vaste. Cela pourrait expliquer sa grande importance dans les analyses précédentes.

La grande surprise est la performance du paramètre N à la variabilité des mesures. En effet, il est tout à fait intuitif de penser que le nombre de neurotransmetteurs sécrétés soit le facteur primordial à la transmission synaptique. Dans les mesures définies, il est vrai que N est souvent dans le peloton de tête (V_{max} et γ_3), mais il n'est jamais le facteur clé.

Il semble que la sécrétion influence plus la forme de la courbe que la diffusion. Ensuite, malgré un modèle de synapse en trois dimensions, il semble que les composantes latérales n'aient qu'un effet limité sur la forme de la transmission synaptique. En conservant les mêmes caractéristiques du modèle, le passage de trois à une dimension serait une approximation raisonnable. D'ailleurs elle s'impose d'elle-même au second modèle de diffusion.

Les différentes équations de régression peuvent être utilisées pour générer des courbes approximatives, par exemples, des courbes triangulaires, et les faire varier en faisant varier les paramètres dans l'espace du codage. Cette pratique peut être particulièrement intéressante pour des applications aux réseaux de neurones artificiels.

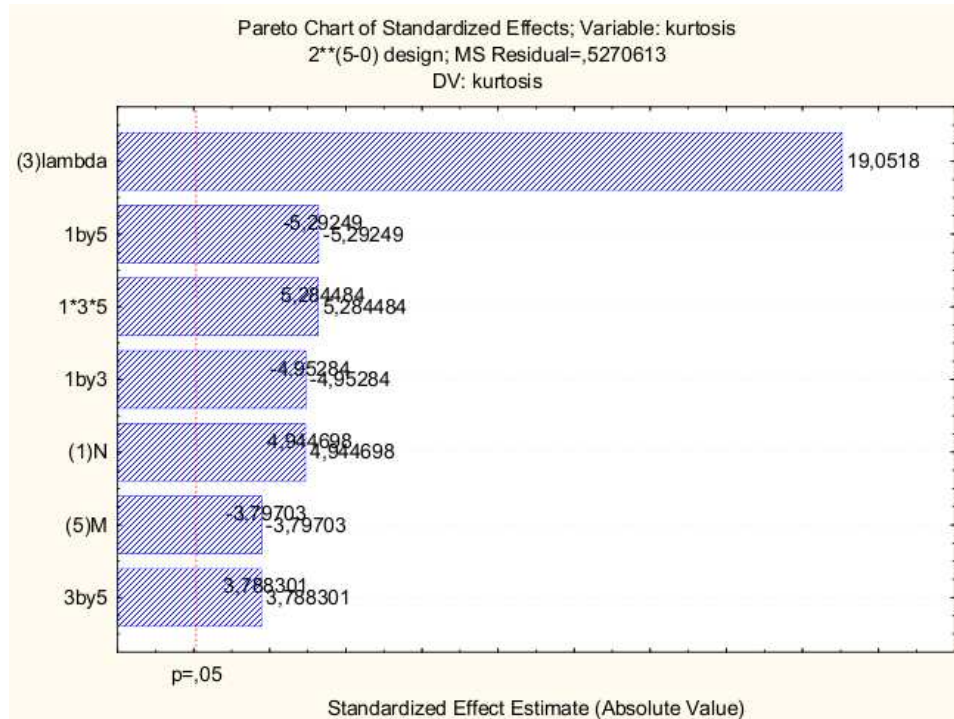


Figure 4.11: Diagramme de Pareto pour β_4 du premier modèle tiré de Statistica®

4.3.2 Analyse statistique du second modèle

Il avait été justifié à la section 3.2.3 que la diffusion selon ce modèle ne s'effectue qu'en une dimension, le long de la fente synaptique. À cet égard, toutes les conditions initiales concernant les dimensions X et Y sont inutiles, de même que toutes les conditions imposées sur leur dispersion à la membrane postsynaptique. En absence de diffusion radiale, les facteurs a et c n'ont plus aucune signification et sont donc négligés. Ces paramètres sont donc ventilés du plan d'expérimentation. On se retrouve alors avec un plan comprenant 3 facteurs à deux modalités, donc un total de huit essais à effectuer afin qu'il soit complet.

À l'aide de ce plan, l'analyse de la variance sur V_{max} montre que les facteurs N , λ et M ne sont pas significatifs, ni même aucune de leurs interactions. Il faut cependant nuancer le propos, il se peut aussi que le plan lui-même ne soit pas adéquat pour trouver les effets significatifs. Il est possible que les points expérimentaux dans l'espace de variabilité ne peuvent par leurs positions expliquer la variabilité de cette réponse. Au mieux, on peut affirmer que l'existence de V_{max} dépend de celle de ces trois paramètres.

Il faut donc proposer un autre test avec des positions différentes dans l'espace de variabilité. Le plan nécessite plus de modalités, à cet effet le plan choisi a trois modalités : (-1, 0, +1). Il faut alors effectuer 27 simulations. Avec un tel plan, on peut inclure des termes quadratiques dans le modèle de régression.

Avec ce plan et les résultats des expériences prescrites, les analyses de variances pour chacune des mesures sont présentées au tableau 4.3. Les interactions sont notées entre parenthèses avec le symbole *. Les résultats des analyses de variances, les diagrammes de Pareto et les équations de régression sont présentés en annexes.

Tableau 4.3: Résumé des analyses de variances du deuxième modèle

Mesures	Effets significatifs en ordre d'importance	Effets prépondérants	R^2 de la régression
V_{max}	$M > \lambda > (\lambda * M) > N > (N * M) > \lambda^2$	M, λ	0,8551
t_{max}	$\lambda > \lambda^2 > (N * \lambda) > N$	λ, λ^2	0,9645
γ_3	$\lambda > \lambda^2 > (N * \lambda) > N > (\lambda * M) > M$	λ, λ^2	0,9589
β_4	$\lambda > \lambda^2 > (\lambda * M)$	λ	0,6861

On remarque que le coefficient de détermination pour la réponse β_4 est faible. Cette valeur est nettement insuffisante. Le modèle de régression sur cette mesure est donc faible.

Une fois de plus, le paramètre λ est toujours très important dans la variabilité des mesures prises. Toutefois, afin d'aller chercher cette information, il a fallu s'ajuster et produire un plan complet selon trois modalités. D'ailleurs pour la mesure V_{max} , le R^2 est plus faible.

4.3.3 Analyse statistique du troisième modèle

L'analyse statistique du troisième modèle est calquée sur celle du premier. Puisque le nombre de paramètres est le même dans les deux cas, une comparaison sera possible. À cet effet, le même plan d'expérimentation que pour le premier modèle est utilisé. Un résumé des résultats est présenté au tableau 4.4. Les résultats des analyses de variances, les diagrammes de Pareto et les équations de régression sont présentés en annexes.

Tableau 4.4: Résumé des analyses de variances du troisième modèle

Mesures	Effets significatifs en ordre d'importance	Effets prépondérants	R^2 de la régression
V_{max}	$M > (\lambda * M) > \lambda > N > (N * M) > c > (N * \lambda * M) > (N * \lambda) > (c * M) > (\lambda * c * M) > (\lambda * c) > (N * c) > (N * c * M)$	$M, (\lambda * M), \lambda$	0,9824
t_{max}	$\lambda > N > (N * \lambda)$	λ	0,9478
γ_3	$\lambda > N > (N * \lambda) > (\lambda * M) > M > (N * \lambda * M) > N * M > (\lambda * c) > c > (N * a) > (N * a * \lambda)$	λ	0,9984
β_4	$\lambda > (\lambda * M) > (N * \lambda * M) > N * \lambda > N > M > (\lambda * M)$	λ	0,9799

L'analyse de la variance pour la mesure V_{max} montre que le facteur a et toutes les interactions auxquelles il participe ne sont pas significatives. De plus l'effet de l'interaction entre N , λ et c n'est pas significative. Cet effet était toutefois significatif dans le premier modèle. Le facteur a se trouve à être significatif en interactions pour la mesure γ_3 uniquement, ce qui est une autre différence d'avec le premier modèle. Toutefois, les interactions auxquelles il participe n'ont que peu d'importance sur cette mesure. L'influence de ce paramètre est donc une fois de plus négligeable.

Dans l'ensemble, le premier et le troisième modèle se comportent de façon très similaire par rapport à la variation des paramètres. Le deuxième modèle est différent des deux autres en ce que son étape de diffusion ne se déroule qu'en une dimension. Toutefois, dans les trois modèles, ce sont N , λ et M qui jouent systématiquement un rôle déterminant à la variabilité de chaque mesure. Dans tous les cas, le facteur a n'est pratiquement pas important et le facteur c joue un rôle secondaire. Ces observations seront utiles à l'établissement d'un modèle analytique.

4.4 Solution analytique

D'après les observations de la section précédente, force est de constater que la diffusion selon les axes X et Y n'affecte que très peu les courbes de PP dans chacun des modèles. De plus, la prédominance du facteur λ dans chacune des mesures indique que l'étape déterminante de la transmission synaptique telle que modélisée dans cette recherche est la sécrétion des particules.

Avec ces constatations, il est justifiable de faire quelques simplifications intéressantes afin d'élaborer un modèle analytique. Le plus grand problème rencontré au premier chapitre était que les particules n'avaient pas des temps de premier passage à la ZA identiquement distribués. Afin de remédier à cette difficulté, il est proposé que la diffusion entraîne au mieux un délai identique de $\Delta t = E[T_L(t)]$ pour toutes les particules. De cette façon, le seul autre délai sur l'atteinte de la zone est la sécrétion, un processus de Poisson de taux λ .

Une particule qui arrive à la ZA a une chance égale de rencontrer n'importe quel récepteur. La ZA dans son ensemble reçoit donc les N particules à un taux λ . Puisqu'elle est séparée en M compartiments, chaque récepteur reçoit donc les particules au taux :

$$\lambda' = \frac{\lambda}{M} . \quad (4.13)$$

De plus, le temps moyen t_m que prendront toutes les particules pour se rendre jusqu'à la membrane postsynaptique est :

$$t_m = \frac{N}{\lambda} + E[T_L] \quad (4.14)$$

Selon les données du tableau 4.2, du modèle de référence, on obtient $t_m \simeq 1ms$. Cependant le temps que les récepteurs restent occupés est $\tau = 2ms$, donc supérieur à t_m . Ce qui signifie que sous ces conditions, un canal ne s'active qu'une seule fois durant une transmission synaptique.

Pour que s'active un canal, il doit s'être lié avec deux neurotransmetteurs. Puisque les temps d'arrivées entre deux messagers consécutifs à un récepteur suit une loi exponentielle de paramètre λ' , alors l'instant d'activation T_{activ} est distribué tel que :

$$T_{activ} \sim G(2, \lambda') . \quad (4.15)$$

Comme le courant injecté à travers la membrane postsynaptique est directement proportionnel au nombre de canaux actionnés, il faut trouver comment cette proportion évolue dans le temps. Le nombre maximal de canaux ouverts M_{max} doit alors être déterminé. Il peut se produire trois situations, soit $N \geq 2M$ et $M_{max} = M$ ou $N < 2M$ et $N > M$ alors $M_{max} = N - M$ ou $N \leq M$ et $M_{max} = 0$. D'après les données de référence, $M_{max} = M$.

Un fois un canal activé, il le demeure pendant une période de τ . Après cette période, il se désactive. Pour une population de récepteurs, le courant aura trois phases, une de montée, une phase constante et une phase de chute. L'intervalle de la phase constante dépend de λ par rapport à τ . La chute de courant suit le même rythme que la montée. L'équation de la montée du courant $I_h(t)$ étant :

$$I_h(t) = I_0 M \cdot P[T_{activ} \leq t] = I_0 M [1 - e^{-\lambda' t} (\lambda' t + 1)] , \quad (4.16)$$

l'équation du courant $I(t)$ est alors :

$$I(t) = I_0 M \left\{ [1 - e^{-\lambda' t} (\lambda' t + 1)] - [1 - e^{-\lambda' (t-\tau)} (\lambda' (t-\tau) + 1)] \cdot H(t-\tau) \right\} . \quad (4.17)$$

D'après le circuit de la figure 3.5 représentant la membrane électrique, pour trouver la tension entre ses bornes il faut noter que :

$$V(t) = \frac{Q_C(t)}{C} , \quad (4.18)$$

où $Q_C(t)$ est la charge aux bornes du condensateur et C est la capacité du condensateur. Sachant que le courant est la dérivée de la charge par rapport au temps, on doit alors résoudre l'équation différentielle suivante :

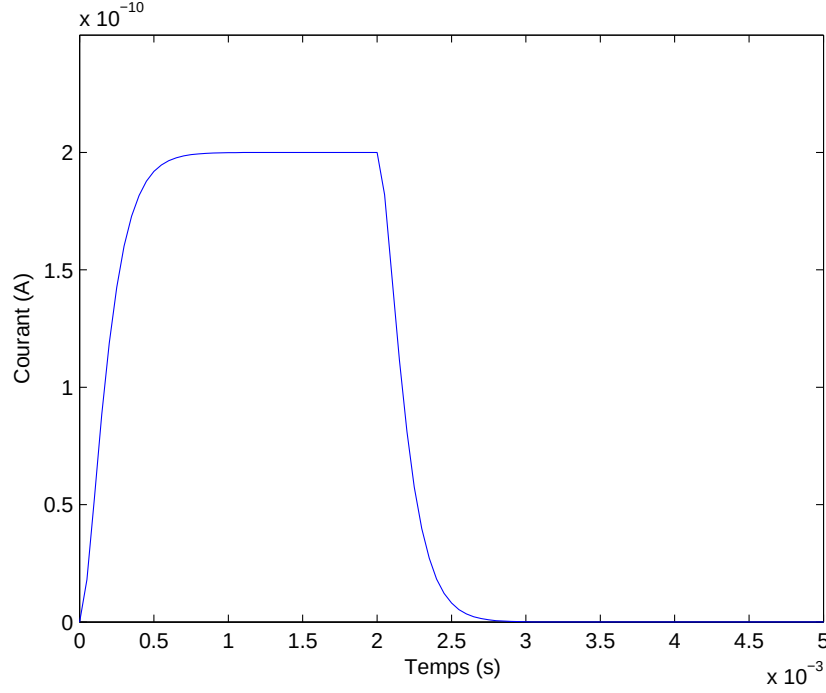


Figure 4.12: Courant injecté

$$\frac{dQ_C(t)}{dt} + \frac{Q_C}{RC} = I(t) . \quad (4.19)$$

En supposant qu'initialement le condensateur n'est pas chargé, c'est-à-dire $Q(0) = 0$, on obtient l'équation de la dépolarisation :

$$V(t) = \frac{1}{C} \int_0^t I(\tau) e^{\frac{(\tau-t)}{RC}} d\tau . \quad (4.20)$$

Ce qui conduit à la solution analytique suivante :

$$\begin{aligned} V(t) = I_0 M \left\{ \frac{1}{\mu} (1 - e^{-\mu t}) - e^{-\mu t} \left[\frac{\lambda' t e^{\beta t}}{\beta} - \frac{(\mu - 2\lambda')(1 - e^{\beta t})}{\beta^2} \right] \right\} \\ - I_0 M \left\{ \frac{1}{\mu} (1 - e^{-\mu(t-\tau)}) - e^{-\mu t} \left[\frac{\lambda'(t-\tau) e^{\beta t}}{\beta} - \frac{(\mu - 2\lambda')(e^{\beta t} - e^{\beta \tau})}{\beta^2} \right] \right\} \cdot H(t - \tau) , \end{aligned} \quad (4.21)$$

où $\mu = \frac{1}{RC}$ et $\beta = \mu - \lambda'$. Le graphique de l'équation (4.21) est présenté à la figure 4.13. En le comparant à ceux obtenus par simulation (voir figure 4.5), on constate du premier coup d'œil la très grande similitude entre les courbes. La seule différence étant les rayons de courbure

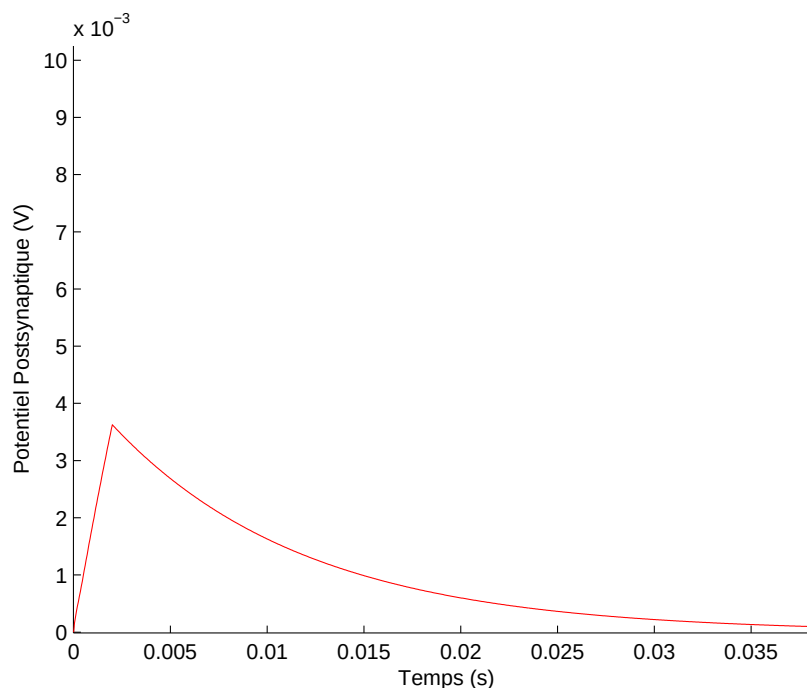


Figure 4.13: Graphique de la courbe analytique de la dépolarisation postsynaptique

près de l'origine et au sommet qui sont nuls pour la courbe générée analytiquement.

L'erreur absolue entre la courbe obtenue par simulation et celle de la figure 4.13 est présentée à la figure 4.14. L'erreur atteint son maximum d'environ $0,8mV$ autour de $0,5ms$.

L'objectif de cette recherche est d'établir un modèle mathématique d'une synapse chimique afin de trouver quelle est la fonction du potentiel postsynaptique dans le temps. Bien entendu, cette fonction doit coller à la réalité biologique d'un neurone humain. Cependant, il est impossible de faire une comparaison adéquatement quantitative entre le modèle développé et la réalité. En effet, aucune expérience n'a été menée de quelconque façon sur des neurones. Aucun protocole d'expérimentation n'a été suivi. Ainsi la seule possibilité restant est la comparaison avec ce que l'on trouve dans la littérature. D'ailleurs cette possibilité se résume à une comparaison qualitative, sans plus.

À cet effet, on retrouve dans certains articles (voir Fetz et Gustafsson, 1983; Fricker et Miles, 2000; Furshpan et Potter, 1959; Gonzalez-Burgos et Barrionuevo, 2001; Nettleton et Spain, 2000) des courbes de potentiels postsynaptiques. En comparant avec le modèle produit dans cette recherche, les hauteurs et largeurs des courbes sont similaires. Dans l'ensemble le modèle parvient à produire des courbes qui ont la même apparence de ce que l'on trouve dans la littérature. La différence majeure est la largeur au sommet. Par exemple, à la figure 4.5, la largeur au sommet est plutôt mince, du moins en comparaison avec la littérature. Il faut

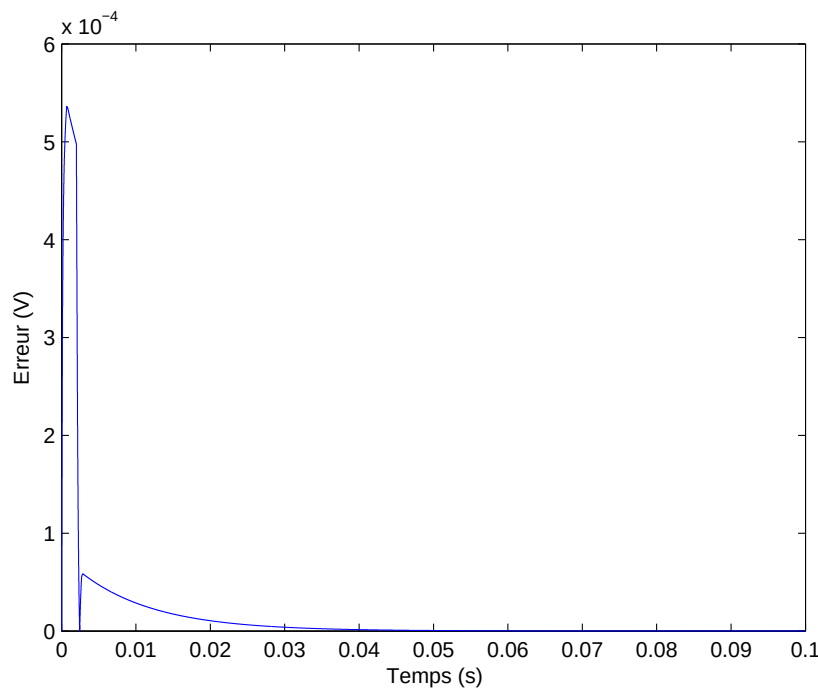


Figure 4.14: Graphique de l'erreur absolue entre la simulation et le modèle analytique

noter que les instruments de mesures peuvent partiellement expliquer cette différence. Bref, la seule conclusion possible est que dans l'ensemble, le modèle semble être biologiquement plausible.

Résumé des simplifications :

1. Modèle en une seule dimension,
2. absence de diffusion,
3. un récepteur ne peut s'activer qu'une seule fois pour une même transmission
4. les temps d'activations sont distribués selon une loi gamma de paramètres 2 et λ' ,
5. la chute du courant suit le rythme inverse de la montée du courant et survient après un délai de τ .

Afin de mieux les comparer, les courbes mesurées (Furshpan et Potter (1959)), simulées et analytiques sont présentées une dernière fois aux figures 4.15, 4.16 et 4.17 :

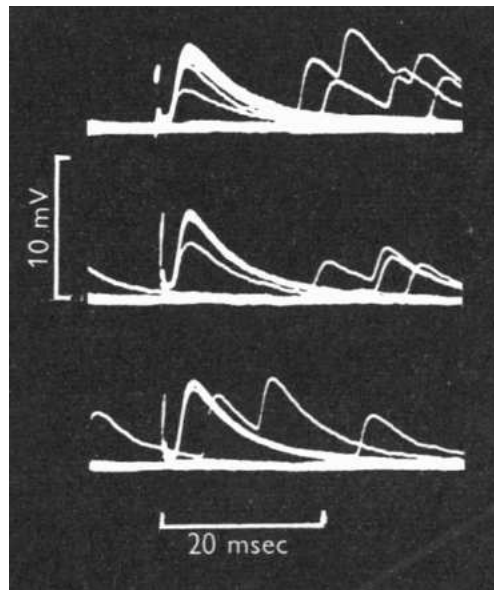


Figure 4.15: Courbes de potentiels postsynaptiques tirées de Furshpan et Potter (1959)

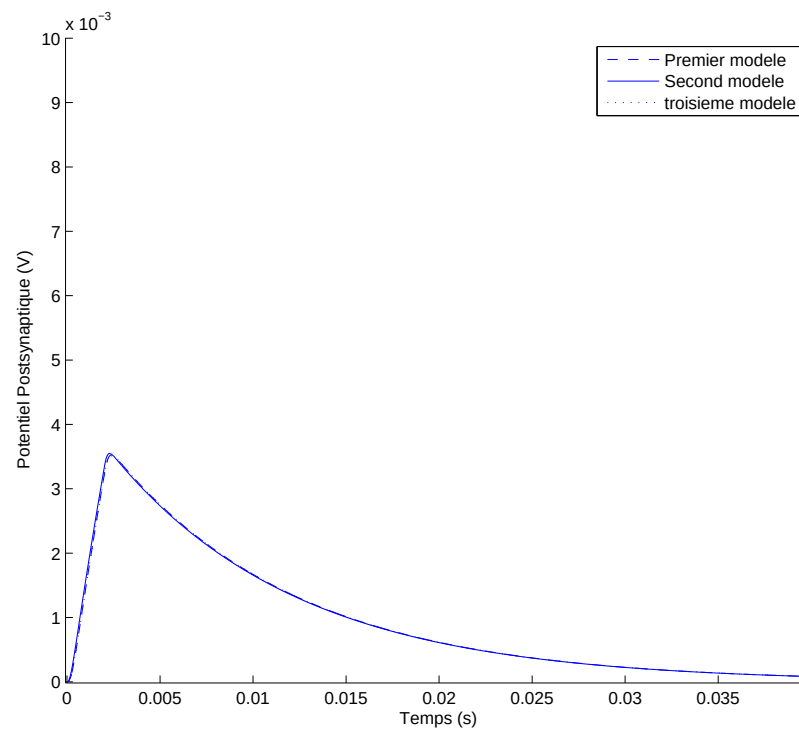


Figure 4.16: Courbes superposées des PP pour les trois modèles

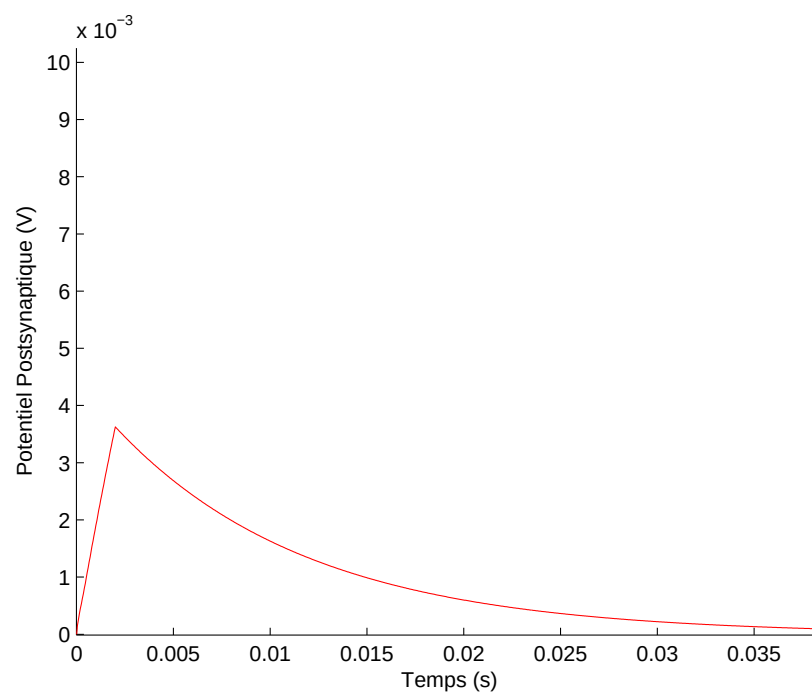


Figure 4.17: Graphique de la courbe analytique de la dépolarisation postsynaptique

CHAPITRE 5

CONCLUSION

5.1 Synthèse des travaux

Pour accomplir cette recherche, un grand nombre d'étapes ont dû être franchies. Tout d'abord, il a fallu étudier le neurone afin de comprendre le rôle central de la synapse au sein de la transmission de l'information. Une fois ce fait établi, les différents mécanismes biologiques de la transmission synaptique connus à ce jour ont été étudiés minutieusement. Ceux qui semblaient être moins déterminants ont été mis de côté.

Un univers de modélisation a été créé selon les caractéristiques géométriques et physiques d'une synapse. Par la suite, des hypothèses mathématiques ont été posées en rapport avec les différents mécanismes de transmission synaptique. Dans certains cas, ils ont été modélisés à l'aide de processus stochastiques, autrement, une fonction déterministe leur était attribuée. Les processus de diffusion ont fait l'objet d'une attention particulière. Effectivement, trois régimes de diffusion distincts ont été élaborés.

Cette démarche ne pouvait déboucher sur une solution analytique, il fallait donc élaborer une solution numérique afin d'étudier en détail le comportement de la transmission. Pour ce faire, il a fallu établir des algorithmes d'évolution temporelle des processus stochastiques respectant le cadre théorique élaboré plus tôt. Par la suite, il a fallu vérifier la concordance entre ces algorithmes et les équations analytiques de certaines mesures.

Une fois la concordance démontrée, une liste de paramètres variables a été proposée. Il fallait donc vérifier comment se comportait le modèle en variant ces paramètres. Pour se faire, une liste de critères mesurables a été proposée. Des plans d'expérimentation ont été élaborés et mis en exécution afin d'étudier comment ces critères variaient dans l'espace expérimental. Cette analyse permet de cerner quels paramètres du modèle n'étaient pas statistiquement significatifs à la transmission synaptique.

Enfin, sachant quels étaient les facteurs déterminants, certaines simplifications ont pu être faites, permettant alors l'établissement d'un modèle analytique. La comparaison entre les résultats de simulation et le modèle analytique permet de constater la concordance entre les deux. Il a été possible de proposer pour la première fois, une fonction analytique de la dépolarisation de la membrane postsynaptique, basée sur de simples principes physiques.

5.2 Limitations de la solution proposée

Même avant les simplifications effectuées suite à l'analyse statistique, le modèle élaboré était déjà une version simplifiée d'une synapse chimique. La simplification la plus flagrante est celle de la cinétique d'activation des récepteurs en trois étapes. Il appert que les récepteurs s'activent en plus d'étapes intermédiaires que ce qu'il fut proposé. De plus, une synapse ne possède pas qu'un seul type de récepteur. Différents récepteurs avec différentes cinétiques d'activation influencent la forme de la transmission synaptique.

Une autre limitation possible est le choix des valeurs de certains paramètres. Dans certains cas, les domaines de variabilité ont été choisis par argumentation et non par référence. C'est le cas d'ailleurs du coefficient de diffusion qui fut bâti de toutes pièces en considérant le déplacement de sphères dans un fluide comparable à l'eau à la température du corps humain.

Enfin, la multitude de mécanismes permettant l'évacuation des neurotransmetteurs de la fente synaptique n'ont pas été formellement considérés. La présence de la membrane absorbante joue à elle seule le rôle de tous ces mécanismes. En réalité, les neurotransmetteurs ne peuvent être absorbés du côté postsynaptique. Soit ils se fixent aux récepteurs, soit ils sont réfléchis à cette membrane. Leur fin de vie utile est dictée par d'autres mécanismes dont l'action fut hautement simplifiée par l'absorption à la membrane postsynaptique.

5.3 Améliorations futures

Pour la première fois, une fonction analytique du potentiel postsynaptique fut obtenue. Elle pourra être utilisée dans des réseaux de neurones artificiels. Toutefois, on est encore loin d'un modèle de neurone parfaitement calqué sur son homologue biologique.

En utilisant cette fonction sur un neurone artificiel, on ne peut que comparer son fonctionnement à celui d'un neurone biologique dont les synapses seraient directement collées sur le cône d'émergence. En effet, il n'est jamais fait mention des dendrites ni de la propagation d'une onde sur une membrane. Il serait intéressant de développer un modèle de membrane conique où se propagent des ondes de tensions initiées par l'impulsion décrite dans cette recherche. Ce serait alors le processus de superposition des ondes qui pourrait être étudié de façon non linéaire.

Plus en rapport avec le modèle présenté, il serait intéressant de travailler sur le coefficient de diffusion en considérant le processus d'hydratation des ions. L'intégration d'autres types de récepteurs à l'intérieur de la ZA serait une amélioration notoire à la forme de la courbe, plus spécifiquement à son rayon de courbure au sommet. Une cinétique d'activation plus réaliste pour chacun des types de récepteurs aurait vraisemblablement une incidence sur les courbes. Il faudrait toutefois que cette cinétique soit basée sur l'arrivée ponctuelle de neurotransmetteurs

plutôt que sur leur concentration à la membrane postsynaptique.

RÉFÉRENCES

- AHLQUIST, R. P. (1948). A STUDY OF THE ADRENOTROPIC RECEPTORS. *Am J Physiol*, 153, 586–600.
- ARCHIBALD, K., PERRY, M. J., MOLNÁR, E. et HENLEY, J. M. (1998). Surface expression and metabolic half-life of ampa receptors in cultured rat cerebellar granule cells. *Neuropharmacology*, 37, 1345 – 1353.
- BALAKRISHNAN, V. (2008a). *Elements of Nonequilibrium Statistical Mechanics*, CRC Press, chapitre 6 : The Fokker-Planck equation. 70–80.
- BALAKRISHNAN, V. (2008b). *Elements of Nonequilibrium Statistical Mechanics*, CRC Press, chapitre 8 : Diffusion in a finite region. 97–106.
- BALAKRISHNAN, V. (2008c). *Elements of Nonequilibrium Statistical Mechanics*, CRC Press, chapitre 4 : Autocorrelation of the velocity. 31–46.
- BANKER, G., CHURCHILL, L. et COTMAN, C. W. (1974). PROTEINS OF THE POST-SYNAPTIC DENSITY. *The Journal of Cell Biology*, 63, 456–465.
- BARBOUR, B. (2001). An Evaluation of Synapse Independence. *J. Neurosci.*, 21, 7969–7984.
- BARTOL, T., LAND, B., SALPETER, E. et SALPETERD-BLIP :CONF/ASC/VEREDASM06, M. (1991). Monte carlo simulation of miniature endplate current generation in the vertebrate neuromuscular junction. *Biophysical Journal*, 59, 1290 – 1307.
- BRETTE, R. (2006). Exact simulation of integrate-and-fire models with synaptic conductances. *Neural Computation*, 18, 2004 – 2027.
- BROCK, L. G., COOMBS, J. S. et ECCLES, J. C. (1952). The recording of potentials from motoneurons with an intracellular electrode. *The Journal of Physiology*, 117, 431–460.
- CHENG, Y., SUEN, J. K., RADIC, Z., BOND, S. D., HOLST, M. J. et MCCAMMON, J. A. (2007). Continuum simulations of acetylcholine diffusion with reaction-determined boundaries in neuromuscular junction models. *Biophysical Chemistry*, 127, 129 – 139.
- CLEMENTS, J. D., FELTZ, A., SAHARA, Y. et WESTBROOK, G. L. (1998). Activation Kinetics of AMPA Receptor Channels Reveal the Number of Functional Agonist Binding Sites. *J. Neurosci.*, 18, 119–127.
- DE ROBERTIS, E. D. P. et BENNETT, H. S. (1955). SOME FEATURES OF THE SUBMICROSCOPIC MORPHOLOGY OF SYNAPSES IN FROG AND EARTHWORM. *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, 1, 47–58.

- DEL CASTILLO, J. et KATZ, B. (1954). Quantal components of the end-plate potential. *The Journal of Physiology*, 124, 560–573.
- DESTEXHE, A. (1997). Conductance-based integrate-and-fire models. *Neural Comput.*, 9, 503–514.
- DESTEXHE, A., MAINEN, Z. F. et SEJNOWSKI, T. J. (1994a). An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding. *Neural Comput.*, 6, 14–18.
- DESTEXHE, A., MAINEN, Z. F. et SEJNOWSKI, T. J. (1994b). Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *Journal of Computational Neuroscience*, 1, 195–230.
- FABER, D., YOUNG, W., LEGENDRE, P. et KORN, H. (1992). Intrinsic quantal variability due to stochastic properties of receptor-transmitter interactions. *Science*, 258, 1494–1498.
- FETZ, E. E. et GUSTAFSSON, B. (1983). Relation between shapes of post-synaptic potentials and changes in firing probability of cat motoneurons. *The Journal of Physiology*, 341, 387–410.
- FRANKS, K. M., BARTOL, T. M. et SEJNOWSKI, T. J. (2002). A monte carlo model reveals independent signaling at central glutamatergic synapses. *Biophysical Journal*, 83, 2333 – 2348.
- FRICKER, D. et MILES, R. (2000). EPSP Amplification and the Precision of Spike Timing in Hippocampal Neurons. *Neuron*, 28, 559 – 569.
- FURSHPAN, E. J. et POTTER, D. D. (1959). Slow post-synaptic potentials recorded from the giant motor fibre of the crayfish. *The Journal of Physiology*, 145, 326–335.
- GILLESPIE, D. T. (1996). Exact numerical simulation of the ornstein-uhlenbeck process and its integral. *Phys. Rev. E*, 54, 2084–2091.
- GLAVINOVIC, M. I. (1999). Monte carlo simulation of vesicular release, spatiotemporal distribution of glutamate in synaptic cleft and generation of postsynaptic currents. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 437, 462–470.
- GONZALEZ-BURGOS, G. et BARRIONUEVO, G. (2001). Voltage-Gated Sodium Channels Shape Subthreshold EPSPs in Layer 5 Pyramidal Neurons From Rat Prefrontal Cortex. *J Neurophysiol*, 86, 1671–1684.
- GREEN, DON W. ; PERRY, R. H. (2008). *Perry's chemical engineers' handbook*. McGraw-Hill, 8th édition.
- HAMILL, O. P., MARTY, A., NEHER, E., SAKMANN, B. et SIGWORTH, F. J. (1981). Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 391, 85–100.

- HEINE, M., GROG, L., FRISCHKNECHT, R., BEIQUE, J.-C., LOUNIS, B., RUMBAUGH, G., HUGANIR, R. L., COGNET, L. et CHOQUET, D. (2008). Surface Mobility of Postsynaptic AMPARs Tunes Synaptic Transmission. *Science*, 320, 201–205.
- HODGKIN, A. L. et HUXLEY, A. F. (1952a). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117, 500–544.
- HODGKIN, A. L. et HUXLEY, A. F. (1952b). Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. *The Journal of Physiology*, 116, 449–472.
- HODGKIN, A. L. et HUXLEY, A. F. (1952c). The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo. *The Journal of Physiology*, 116, 473–496.
- HODGKIN, A. L. et HUXLEY, A. F. (1952d). The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo. *The Journal of Physiology*, 116, 497–506.
- HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F. et KATZ, B. (1952). Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. *The Journal of Physiology*, 116, 424–448.
- HOLMES, W. (1995). Modeling the effect of glutamate diffusion and uptake on nmda and non-nmda receptor saturation. *Biophysical Journal*, 69, 1734 – 1747.
- HONORE, T., LAURIDSEN, J. et KROGSGAARD-LARSEN, P. (1982). The binding of [3H]AMPA, a structural analogue of glutamic acid, to rat brain membranes. *J Neurochem*, 38, 173–8.
- JUNG, P. et HÄNGGI, P. (1987). Dynamical systems : A unified colored-noise approximation. *Phys. Rev. A*, 35, 4464–4466.
- KHANIN, R., PARNAS, H. et SEGEL, L. (1994). Diffusion cannot govern the discharge of neurotransmitter in fast synapses. *Biophysical Journal*, 67, 966 – 972.
- KLEINLE, J., VOGT, K., LÜSCHER, H., MÜLLER, L., SENN, W., WYLER, K. et STREIT, J. (1996). Transmitter concentration profiles in the synaptic cleft : an analytical model of release and diffusion. *Biophysical Journal*, 71, 2413 – 2426.
- KOCH, C. (1999). *Biophysics of Computation : Information Processing in Single Neurons*, New York : Oxford University Press, chapitre 1. 7–21.
- KRNJEVIC, K. (1974). Chemical Nature of Synaptic Transmission in Vertebrates. *Physiol. Rev.*, 54, 418–540.
- KRUK, P., KORN, H. et FABER, D. (1997). The effects of geometrical parameters on synaptic transmission : a monte carlo simulation study. *Biophysical Journal*, 73, 2874 – 2890.

- LABIB, R. (1999). New single neuron structure for solving nonlinear problems. *International Joint Conference on Neural Networks, 1999 (IJCNN'99)*. vol. 1, 617 – 620.
- LAPICQUE, L. (1907). Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *J. Physiol. Gen.*, 9, 620–635.
- LEFEBVRE, M. (2005). *Processus Stochastiques Appliqués*, Presses Internationales Polytechnique, chapitre 4 : Processus de diffusion. 201–262.
- LISSIN, D. V., CARROLL, R. C., NICOLL, R. A., MALENKA, R. C. et ZASTROW, M. V. (1999). Rapid, Activation-Induced Redistribution of Ionotropic Glutamate Receptors in Cultured Hippocampal Neurons. *J. Neurosci.*, 19, 1263–1272.
- LOEWI, O. (1921). Über humorale übertragbarkeit der herznervenwirkung. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 189, 239–242.
- MAN, H.-Y., JU, W., AHMADIAN, G. et WANG, Y. T. (2000). Intracellular trafficking of ampa receptors in synaptic plasticity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57, 1526–1534.
- MCCULLOCH, W. et PITTS, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biology*, 5, 115–133.
- MIGLIORE, M. et LANSKY, P. (1999). Long-term potentiation and depression induced by a stochastic conditioning of a model synapse. *Biophysical Journal*, 77, 1234 – 1243.
- NEHER, E. (1992). Ion channels for communication between and within cells. *Science*, 256, 498–502.
- NETTLETON, J. S. et SPAIN, W. J. (2000). Linear to Supralinear Summation of AMPA-Mediated EPSPs in Neocortical Pyramidal Neurons. *J Neurophysiol*, 83, 3310–3322.
- PALAY, S. L. et PALADE, G. E. (1955). THE FINE STRUCTURE OF NEURONS. *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, 1, 69–88.
- RAYMÓN Y CAJAL, S. (1899). *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados : estudios sobre el plan estructural y composición histológica de los centros nerviosos adicionados de consideraciones fisiológicas fundadas en los nuevos descubrimientos*. Madrid : Imprenta y Librería de Nicolás Moya, seconde édition.
- REBHUN, L. I. (1956). Electron microscopy of basophilic structures of some invertebrate oocytes. *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*, 2, 93–104.
- ROSENBERRY, T. (1979). Quantitative simulation of endplate currents at neuromuscular junctions based on the reaction of acetylcholine with acetylcholine receptor and acetylcholinesterase. *Biophysical Journal*, 26, 263 – 289.
- ROSENBLATT, F. (1958). The perceptron : A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review*, 65, 386–408.

- SAKMANN, B. (1992). Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. *Science*, 256, 503–512.
- SAVTCHENKO, L. P., ANTROPOV, S. N. et KOROGOD, S. M. (2000). Effect of voltage drop within the synaptic cleft on the current and voltage generated at a single synapse. *Biophysical Journal*, 78, 1119 – 1125.
- STEVENS, C. F. (2003). Neurotransmitter release at central synapses. *Neuron*, 40, 381 – 388.
- SYLANTYEV, S., SAVTCHENKO, L. P., NIU, Y.-P., IVANOV, A. I., JENSEN, T. P., KULLMANN, D. M., XIAO, M.-Y. et RUSAKOV, D. A. (2008). Electric Fields Due to Synaptic Currents Sharpen Excitatory Transmission. *Science*, 319, 1845–1849.
- UHLENBECK, G. E. et ORNSTEIN, L. S. (1930). On the theory of the brownian motion. *Phys. Rev.*, 36, 823–841.
- VAITHIANATHAN, T., MANIVANNAN, K., KLEENE, R., BAHR, B., DEY, M., DITYATEV, A. et SUPPIRAMANIAM, V. (2005). Single channel recordings from synaptosomal ampa receptors. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 42, 75–85.
- VENTRIGLIA, F. et MAIO, V. D. (2000). A brownian model of glutamate diffusion in excitatory synapses of hippocampus. *Biosystems*, 58, 67 – 74.
- VEREDAS, F. J. et MESA, H. (2006). Optimized synaptic conductance model for integrate-and-fire neurons. *Proceedings of the 10th IASTED International Conference on Artificial Intelligence and Soft Computing*. 97–102.
- WATHEY, J., NASS, M. et LESTER, H. (1979). Numerical reconstruction of the quantal event at nicotinic synapses. *Biophysical Journal*, 27, 145 – 164.
- YEH, B.-I., SUN, T.-J., LEE, J. Z., CHEN, H.-H. et HUANG, C.-L. (2003). Mechanism and Molecular Determinant for Regulation of Rabbit Transient Receptor Potential Type 5 (TRPV5) Channel by Extracellular pH. *Journal of Biological Chemistry*, 278, 51044–51052.
- ZIFF, E. B. (1997). Enlightening the postsynaptic density. *Neuron*, 19, 1163 – 1174.

ANNEXE A

Analyses statistiques

A.1 Premier modèle

Tableau A.1: Plan expérimental et résultats pour le premier modèle

N	a	λ	c	M	V_{max}	t_{max}	γ_3	β_4
-1	-1	1	1	-1	0,00091	0,00201	2,36590	7,93114
1	-1	1	1	-1	0,00091	0,00201	2,36590	7,93111
1	1	1	1	1	0,01579	0,00214	2,36538	7,92714
-1	1	1	-1	-1	0,00090	0,00202	2,36588	7,93100
1	1	-1	1	-1	0,00148	0,08995	-2,5090	8,836
1	1	-1	1	1	0,00189	0,09646	-0,8289	2,3537
-1	-1	1	-1	1	0,00087	0,00204	2,36587	7,93088
-1	1	1	-1	1	0,00047	0,00204	2,36587	7,93092
1	1	1	-1	1	0,00601	0,00218	2,36527	7,92630
1	-1	-1	-1	1	0,00058	0,07374	-0,0585	1,97597
-1	1	1	1	1	0,00405	0,00204	2,36586	7,93085
1	1	1	-1	-1	0,00090	0,00203	2,36587	7,93091
-1	1	-1	1	1	0,00128	0,04534	0,53460	1,76874
-1	1	-1	-1	1	0,00032	0,02959	0,67452	1,84143
-1	1	1	1	-1	0,00091	0,00201	2,36589	7,93109
1	1	1	1	-1	0,00091	0,00201	2,36590	7,93113
1	-1	-1	1	-1	0,00153	0,05151	-2,1473	7,15083
-1	1	-1	1	-1	0,00143	0,02805	0,17398	1,37376
-1	-1	-1	-1	1	0,00034	0,05222	1,03621	2,97471
1	-1	-1	1	1	0,00188	0,1	-0,5136	1,69130
-1	-1	-1	1	1	0,00156	0,04952	0,54042	2,02912
-1	-1	1	-1	-1	0,00091	0,00202	2,36589	7,93105
1	-1	1	1	1	0,01597	0,00214	2,36533	7,92672
1	-1	1	-1	1	0,00807	0,00217	2,36534	7,92680
1	1	-1	-1	-1	0,00075	0,09101	-1,4121	4,11726
-1	-1	1	1	1	0,00427	0,00205	2,36587	7,93088
1	-1	1	-1	-1	0,00090	0,00203	2,36588	7,93099
1	1	-1	-1	1	0,00053	0,08855	0,52264	1,89545
-1	-1	-1	1	-1	0,00148	0,05119	-0,0167	1,34715
1	-1	-1	-1	-1	0,00069	0,09828	-1,9378	6,45965
-1	-1	-1	-1	-1	0,00071	0,03410	0,27872	1,38802
-1	1	-1	-1	-1	0,00055	0,04725	0,18619	1,43354

Factor	ANOVA; Var.:V_max; R-sqr=,9921; Adj:,95919 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000006 DV: V_max				
	SS	df	MS	F	p
(1)N	0,000045	1	0,000045	72,0429	0,000146
(2)a	0,000000	1	0,000000	0,5730	0,477724
(3)lambda	0,000065	1	0,000065	105,3598	0,000050
(4)c	0,000033	1	0,000033	53,8448	0,000328
(5)M	0,000072	1	0,000072	116,1290	0,000038
1 by 2	0,000000	1	0,000000	0,0647	0,807720
1 by 3	0,000037	1	0,000037	59,9680	0,000244
1 by 4	0,000004	1	0,000004	6,2028	0,047128
1 by 5	0,000043	1	0,000043	69,9235	0,000159
2 by 3	0,000000	1	0,000000	0,2707	0,621498
2 by 4	0,000000	1	0,000000	0,1706	0,693948
2 by 5	0,000000	1	0,000000	0,4477	0,528326
3 by 4	0,000009	1	0,000009	13,9070	0,009746
3 by 5	0,000074	1	0,000074	118,3225	0,000036
4 by 5	0,000022	1	0,000022	34,7838	0,001055
1*2*3	0,000000	1	0,000000	0,2205	0,655265
1*2*4	0,000000	1	0,000000	0,1615	0,701695
1*2*5	0,000000	1	0,000000	0,1270	0,733736
1*3*4	0,000003	1	0,000003	5,3283	0,060408
1*3*5	0,000038	1	0,000038	61,9417	0,000223
1*4*5	0,000004	1	0,000004	6,3813	0,044914
2*3*4	0,000000	1	0,000000	0,2601	0,628277
2*3*5	0,000000	1	0,000000	0,3693	0,565684
2*4*5	0,000000	1	0,000000	0,1762	0,689302
3*4*5	0,000017	1	0,000017	26,6963	0,002081
Error	0,000004	6	0,000001		
Total SS	0,000472	31			

Figure A.1: ANOVA de tous les effets possibles sur V_{max} du premier modèle, tiré de Statistica [®]

ANOVA; Var.:V_max; R-sqr=,98135; Adj:,96788 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000005 DV: V_max					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10	0,000045	1	0,000045	91,5186	0,000000
(3)lambda10	0,000065	1	0,000065	133,8423	0,000000
(4)c10	0,000033	1	0,000033	68,4009	0,000000
(5)M10	0,000072	1	0,000072	147,5227	0,000000
1 by 3	0,000037	1	0,000037	76,1794	0,000000
1 by 4	0,000004	1	0,000004	7,8796	0,011659
1 by 5	0,000043	1	0,000043	88,8262	0,000000
3 by 4	0,000009	1	0,000009	17,6665	0,000534
3 by 5	0,000074	1	0,000074	150,3093	0,000000
4 by 5	0,000022	1	0,000022	44,1871	0,000003
1*3*5	0,000038	1	0,000038	78,6867	0,000000
1*4*5	0,000004	1	0,000004	8,1064	0,010696
3*4*5	0,000017	1	0,000017	33,9133	0,000016
Error	0,000009	18	0,000000		
Total SS	0,000472	31			

Figure A.2: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur V_{max} du premier modèle, tiré de Statistica[®]

Regr. Coefficients; Var.:V_max; R-sqr=,98135; Adj:,96788 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000005 DV: V_max						
Factor	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(18)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	0,002492	0,000124	20,16054	0,000000	0,002232	0,002752
(1)N10	0,001183	0,000124	9,56654	0,000000	0,000923	0,001442
(3)lambda10	0,001430	0,000124	11,56902	0,000000	0,001170	0,001690
(4)c10	0,001022	0,000124	8,27048	0,000000	0,000763	0,001282
(5)M10	0,001501	0,000124	12,14589	0,000000	0,001242	0,001761
1 by 3	0,001079	0,000124	8,72808	0,000000	0,000819	0,001339
1 by 4	0,000347	0,000124	2,80707	0,011659	0,000087	0,000607
1 by 5	0,001165	0,000124	9,42477	0,000000	0,000905	0,001425
3 by 4	0,000520	0,000124	4,20315	0,000534	0,000260	0,000779
3 by 5	0,001516	0,000124	12,26007	0,000000	0,001256	0,001775
4 by 5	0,000822	0,000124	6,64734	0,000003	0,000562	0,001081
1*3*5	0,001097	0,000124	8,87055	0,000000	0,000837	0,001356
1*4*5	0,000352	0,000124	2,84718	0,010696	0,000092	0,000612
3*4*5	0,000720	0,000124	5,82351	0,000016	0,000460	0,000980

Figure A.3: Tableau de régression sur V_{max} du premier modèle, tiré de Statistica[®]

ANOVA; Var.:t_max; R-sqr=,97354; Adj:,8633 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,0001815 DV: t_max					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10	0,003887	1	0,003887	21,4198	0,003585
(2)a10	0,000001	1	0,000001	0,0055	0,943450
(3)lambda10	0,030864	1	0,030864	170,0616	0,000013
(4)c10	0,000000	1	0,000000	0,0014	0,971060
(5)M10	0,000063	1	0,000063	0,3448	0,578475
1 by 2	0,000196	1	0,000196	1,0814	0,338468
1 by 3	0,003867	1	0,003867	21,3067	0,003631
1 by 4	0,000019	1	0,000019	0,1047	0,757212
1 by 5	0,000005	1	0,000005	0,0263	0,876541
2 by 3	0,000001	1	0,000001	0,0055	0,943330
2 by 4	0,000003	1	0,000003	0,0156	0,904786
2 by 5	0,000042	1	0,000042	0,2322	0,646991
3 by 4	0,000000	1	0,000000	0,0012	0,973750
3 by 5	0,000059	1	0,000059	0,3244	0,589639
4 by 5	0,000295	1	0,000295	1,6253	0,249502
1*2*3	0,000196	1	0,000196	1,0808	0,338581
1*2*4	0,000064	1	0,000064	0,3513	0,574995
1*2*5	0,000000	1	0,000000	0,0016	0,969153
1*3*4	0,000019	1	0,000019	0,1032	0,758915
1*3*5	0,000004	1	0,000004	0,0228	0,885018
1*4*5	0,000139	1	0,000139	0,7680	0,414536
2*3*4	0,000003	1	0,000003	0,0157	0,904507
2*3*5	0,000042	1	0,000042	0,2322	0,646991
2*4*5	0,000003	1	0,000003	0,0150	0,906458
3*4*5	0,000295	1	0,000295	1,6258	0,249432
Error	0,001089	6	0,000181		
Total SS	0,041157	31			

Figure A.4: ANOVA de tous les effets possibles sur t_{max} du premier modèle, tiré de Statistica®

Factor	ANOVA; Var.:t_max; R-sqr=,93833; Adj:,93172 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000906 DV: t_max				
	SS	df	MS	F	p
(1)N10	0,003887	1	0,003887	42,8868	0,000000
(3)lambda10	0,030864	1	0,030864	340,4980	0,000000
1 by 3	0,003867	1	0,003867	42,6605	0,000000
Error	0,002538	28	0,000091		
Total SS	0,041157	31			

Figure A.5: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur t_{max} du premier modèle, tiré de Statistica®

Factor	Regr. Coefficients; Var.:t_max; R-sqr=,93833; Adj:,93172 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000906 DV: t_max					
	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(28)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	0,033115	0,001683	19,6756	0,000000	0,029667	0,036563
(1)N10	0,011022	0,001683	6,5488	0,000000	0,007574	0,014470
(3)lambda10	-0,031057	0,001683	-18,4526	0,000000	-0,034504	-0,027609
1 by 3	-0,010993	0,001683	-6,5315	0,000000	-0,014440	-0,007545

Figure A.6: Tableau de régression sur t_{max} du premier modèle, tiré de Statistica®

ANOVA; Var.:skew; R-sqr=,99746; Adj.:9869 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,0325021 DV: skew					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10	4,72369	1	4,72369	145,335	0,000020
(2)a10	0,00081	1	0,00081	0,025	0,880065
(3)lambda10	58,66748	1	58,66748	1805,036	0,000000
(4)c10	0,51417	1	0,51417	15,819	0,007305
(5)M10	2,69644	1	2,69644	82,962	0,000098
1 by 2	0,01528	1	0,01528	0,470	0,518504
1 by 3	4,72035	1	4,72035	145,232	0,000020
1 by 4	0,14710	1	0,14710	4,526	0,077488
1 by 5	0,76944	1	0,76944	23,674	0,002807
2 by 3	0,00081	1	0,00081	0,025	0,880027
2 by 4	0,04095	1	0,04095	1,260	0,304591
2 by 5	0,00413	1	0,00413	0,127	0,733557
3 by 4	0,51424	1	0,51424	15,822	0,007303
3 by 5	2,69914	1	2,69914	83,045	0,000098
4 by 5	0,02144	1	0,02144	0,660	0,447719
1*2*3	0,01528	1	0,01528	0,470	0,518497
1*2*4	0,18343	1	0,18343	5,644	0,055094
1*2*5	0,01007	1	0,01007	0,310	0,597977
1*3*4	0,14713	1	0,14713	4,527	0,077462
1*3*5	0,77077	1	0,77077	23,714	0,002795
1*4*5	0,00092	1	0,00092	0,028	0,871586
2*3*4	0,04096	1	0,04096	1,260	0,304496
2*3*5	0,00413	1	0,00413	0,127	0,733540
2*4*5	0,00013	1	0,00013	0,004	0,952110
3*4*5	0,02144	1	0,02144	0,660	0,447697
Error	0,19501	6	0,03250		
Total SS	76,92473	31			

Figure A.7: ANOVA de tous les effets possibles sur γ_3 du premier modèle, tiré de Statistica®

ANOVA; Var.:skew; R-sqr=,98896; Adj.:98445 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,0385921 DV: skew					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10	4,72369	1	4,72369	122,400	0,000000
(3)lambda10	58,66748	1	58,66748	1520,193	0,000000
(4)c10	0,51417	1	0,51417	13,323	0,001410
(5)M10	2,69644	1	2,69644	69,870	0,000000
1 by 3	4,72035	1	4,72035	122,314	0,000000
1 by 5	0,76944	1	0,76944	19,938	0,000194
3 by 4	0,51424	1	0,51424	13,325	0,001409
3 by 5	2,69914	1	2,69914	69,940	0,000000
1*3*5	0,77077	1	0,77077	19,972	0,000192
Error	0,84903	22	0,03859		
Total SS	76,92473	31			

Figure A.8: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur γ_3 du premier modèle, tiré de Statistica[®]

Regr. Coefficients; Var.:skew; R-sqr=,98896; Adj.:98445 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,0385921 DV: skew						
Factor	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(22)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	1,011728	0,034728	29,1333	0,000000	0,939708	1,083749
(1)N10	-0,384207	0,034728	-11,0635	0,000000	-0,456228	-0,312187
(3)lambda10	1,354016	0,034728	38,9896	0,000000	1,281995	1,426036
(4)c10	-0,126758	0,034728	-3,6501	0,001410	-0,198779	-0,054738
(5)M10	0,290282	0,034728	8,3588	0,000000	0,218261	0,362303
1 by 3	0,384072	0,034728	11,0596	0,000000	0,312051	0,456092
1 by 5	0,155064	0,034728	4,4652	0,000194	0,083044	0,227085
3 by 4	0,126768	0,034728	3,6504	0,001409	0,054747	0,198788
3 by 5	-0,290427	0,034728	-8,3630	0,000000	-0,362448	-0,218407
1*3*5	-0,155198	0,034728	-4,4690	0,000192	-0,227219	-0,083177

Figure A.9: Tableau de régression sur γ_3 du premier modèle, tiré de Statistica[®]

ANOVA; Var.:kurtosis; R-sqr=,99067; Adj.:9518 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,4266622 DV: kurtosis					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10	12,8867	1	12,8867	30,2034	0,001521
(2)a10	0,0610	1	0,0610	0,1430	0,718373
(3)lambda10	191,3080	1	191,3080	448,3828	0,000001
(4)c10	0,6232	1	0,6232	1,4607	0,272286
(5)M10	7,5989	1	7,5989	17,8101	0,005560
1 by 2	0,0485	1	0,0485	0,1137	0,747412
1 by 3	12,9292	1	12,9292	30,3030	0,001508
1 by 4	1,4042	1	1,4042	3,2912	0,119581
1 by 5	14,7632	1	14,7632	34,6016	0,001070
2 by 3	0,0610	1	0,0610	0,1429	0,718450
2 by 4	0,9889	1	0,9889	2,3178	0,178727
2 by 5	0,0016	1	0,0016	0,0038	0,953092
3 by 4	0,6226	1	0,6226	1,4591	0,272516
3 by 5	7,5640	1	7,5640	17,7282	0,005620
4 by 5	1,1834	1	1,1834	2,7737	0,146880
1*2*3	0,0485	1	0,0485	0,1138	0,747394
1*2*4	0,4796	1	0,4796	1,1241	0,329845
1*2*5	0,2286	1	0,2286	0,5358	0,491760
1*3*4	1,4034	1	1,4034	3,2893	0,119670
1*3*5	14,7186	1	14,7186	34,4971	0,001078
1*4*5	0,5827	1	0,5827	1,3656	0,286886
2*3*4	0,9883	1	0,9883	2,3163	0,178852
2*3*5	0,0016	1	0,0016	0,0038	0,953052
2*4*5	0,1788	1	0,1788	0,4191	0,541350
3*4*5	1,1835	1	1,1835	2,7740	0,146862
Error	2,5600	6	0,4267		
Total SS	274,4179	31			

Figure A.10: ANOVA de tous les effets possibles sur β_4 du premier modèle, tiré de Statistica®

Factor	ANOVA; Var.:kurtosis; R-sqr=,9539; Adj:,94046 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,5270613 DV: kurtosis				
	SS	df	MS	F	p
(1)N10	12,8867	1	12,8867	24,4500	0,000048
(3)lambda10	191,3080	1	191,3080	362,9711	0,000000
(5)M10	7,5989	1	7,5989	14,4175	0,000879
1 by 3	12,9292	1	12,9292	24,5306	0,000047
1 by 5	14,7632	1	14,7632	28,0104	0,000020
3 by 5	7,5640	1	7,5640	14,3512	0,000898
1*3*5	14,7186	1	14,7186	27,9258	0,000020
Error	12,6495	24	0,5271		
Total SS	274,4179	31			

Figure A.11: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur β_4 du premier modèle, tiré de Statistica®

Factor	Regr. Coefficients; Var.:kurtosis; R-sqr=,9539; Adj:,94046 (Spreadsheet31) 2**(5-0) design; MS Residual=,5270613 DV: kurtosis					
	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(24)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	5,484860	0,128338	42,73759	0,000000	5,219983	5,749737
(1)N10	0,634593	0,128338	4,94470	0,000048	0,369716	0,899470
(3)lambda10	2,445072	0,128338	19,05180	0,000000	2,180195	2,709948
(5)M10	-0,487304	0,128338	-3,79703	0,000879	-0,752181	-0,222427
1 by 3	-0,635638	0,128338	-4,95284	0,000047	-0,900515	-0,370762
1 by 5	-0,679228	0,128338	-5,29249	0,000020	-0,944104	-0,414351
3 by 5	0,486183	0,128338	3,78830	0,000898	0,221306	0,751060
1*3*5	0,678201	0,128338	5,28448	0,000020	0,413324	0,943077

Figure A.12: Tableau de régression sur β_4 du premier modèle, tiré de Statistica®

A.2 Deuxième modèle

Tableau A.2: Plan expérimental et résultats pour le deuxième modèle

N	λ	M	V_{max}	t_{max}	γ_3	β_4
0	0	0	0,00641	0,00321	2,31990	7,62906
-1	-1	1	0,00156	0,04634	0,45253	1,7863
1	1	0	0,00722	0,00206	2,36572	7,92977
-1	0	0	0,00516	0,00279	2,35254	7,83764
1	1	1	0,01636	0,00214	2,36528	7,92634
-1	-1	-1	0,00162	0,04872	0,00436	1,47476
1	-1	-1	0,00156	0,07315	-2,0863	6,74279
-1	1	1	0,00485	0,00204	2,36587	7,93091
1	-1	1	0,00187	0,05990	-0,8179	2,33498
0	1	-1	0,00091	0,00201	2,36590	7,93114
-1	0	-1	0,00090	0,00216	2,36446	7,92029
-1	1	0	0,00528	0,00204	2,36587	7,93088
1	-1	0	0,00216	0,07778	-1,3163	3,85069
0	0	1	0,00992	0,00365	2,31442	7,60403
-1	-1	0	0,00205	0,05106	0,32765	1,50702
1	1	-1	0,00091	0,00201	2,36590	7,93114
0	1	0	0,00708	0,00206	2,36577	7,93009
1	0	0	0,01059	0,00541	2,11467	6,53169
0	-1	0	0,00221	0,05083	-1,4119	3,80301
-1	0	1	0,00465	0,00285	2,35485	7,85300
0	-1	-1	0,00162	0,07739	-2,3831	9,31131
-1	1	-1	0,00091	0,00201	2,36590	7,93114
0	1	1	0,01098	0,00208	2,36574	7,92991
0	0	-1	0,00089	0,0022	2,36388	7,91596
0	-1	1	0,00215	0,05043	-0,6026	1,82182
1	0	-1	0,00162	0,00427	2,18759	6,95178
1	0	1	0,01632	0,00547	2,15544	6,70643

ANOVA; Var.:V_max; R-sqr=,95745; Adj:,.8617 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=,0000029 DV: V_max					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10 (L)	0,000056	1	0,000056	19,26272	0,002321
N10 (Q)	0,000000	1	0,000000	0,00992	0,923112
(2)lambda10(L)	0,000079	1	0,000079	27,33980	0,000794
lambda10(Q)	0,000032	1	0,000032	11,11033	0,010335
(3)M10 (L)	0,000185	1	0,000185	64,22278	0,000043
M10 (Q)	0,000005	1	0,000005	1,79523	0,217100
1L by 2L	0,000014	1	0,000014	4,94654	0,056819
1L by 2Q	0,000013	1	0,000013	4,60027	0,064292
1Q by 2L	0,000000	1	0,000000	0,01549	0,904016
1Q by 2Q	0,000002	1	0,000002	0,55246	0,478573
1L by 3L	0,000043	1	0,000043	15,05579	0,004674
1L by 3Q	0,000002	1	0,000002	0,81813	0,392151
1Q by 3L	0,000000	1	0,000000	0,01315	0,911534
1Q by 3Q	0,000000	1	0,000000	0,01197	0,915566
2L by 3L	0,000069	1	0,000069	23,76509	0,001232
2L by 3Q	0,000000	1	0,000000	0,03096	0,864694
2Q by 3L	0,000017	1	0,000017	5,87893	0,041547
2Q by 3Q	0,000002	1	0,000002	0,56930	0,472160
Error	0,000023	8	0,000003		
Total SS	0,000542	26			

Figure A.13: ANOVA de tous les effets possibles sur V_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica®

ANOVA; Var.:V_max; R-sqr=,85509; Adj:,81162 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=,0000039 DV: V_max					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10 (L)	0,000056	1	0,000056	14,14174	0,001231
(2)lambda10(L)	0,000079	1	0,000079	20,07153	0,000229
lambda10(Q)	0,000032	1	0,000032	8,15666	0,009766
(3)M10 (L)	0,000185	1	0,000185	47,14920	0,000001
1L by 3L	0,000043	1	0,000043	11,05322	0,003380
2L by 3L	0,000069	1	0,000069	17,44715	0,000465
Error	0,000079	20	0,000004		
Total SS	0,000542	26			

Figure A.14: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur V_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica[®]

Regr. Coefficients; Var.:V_max; R-sqr=,85509; Adj:,81162 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=,0000039 DV: V_max						
Factor	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(20)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	0,006272	0,000661	9,49239	0,000000	0,004894	0,007651
(1)N10 (L)	0,001757	0,000467	3,76055	0,001231	0,000782	0,002732
(2)lambda10(L)	0,002093	0,000467	4,48013	0,000229	0,001119	0,003068
lambda10(Q)	-0,002311	0,000809	-2,85599	0,009766	-0,003999	-0,000623
(3)M10 (L)	0,003208	0,000467	6,86653	0,000001	0,002234	0,004183
1L by 3L	0,001903	0,000572	3,32464	0,003380	0,000709	0,003096
2L by 3L	0,002390	0,000572	4,17698	0,000465	0,001197	0,003584

Figure A.15: Tableau de régression sur V_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica[®]

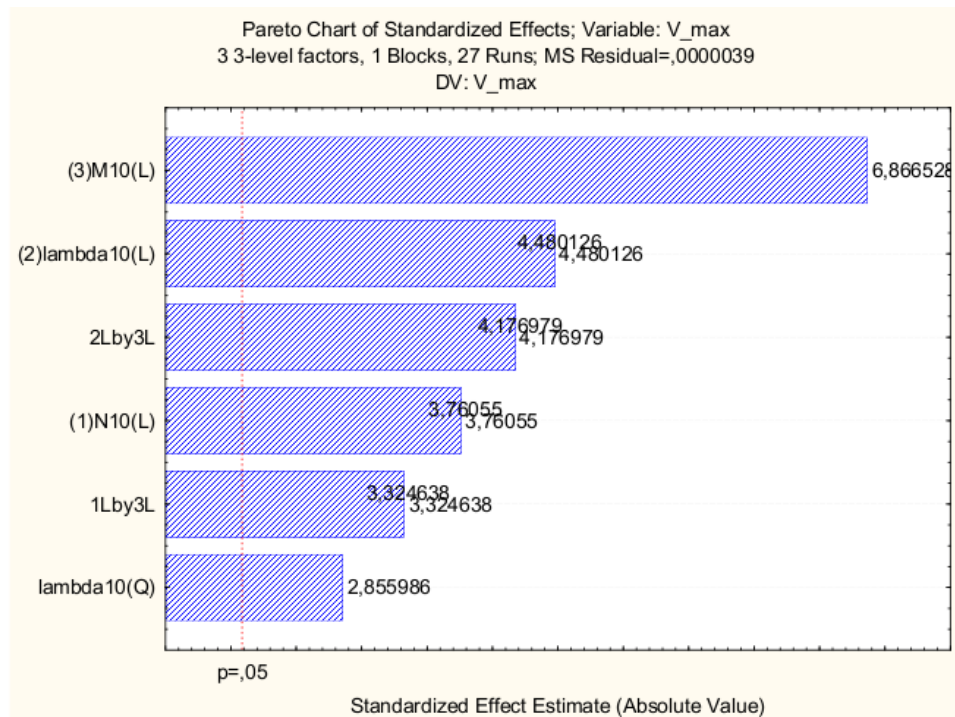


Figure A.16: Diagramme de Pareto pour V_{max} du deuxième modèle

ANOVA; Var.:t_max; R-sqr=,98835; Adj.:96215 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=,0000301 DV: t_max					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10 (L)	0,000289	1	0,000289	9,6108	0,014663
N10 (Q)	0,000000	1	0,000000	0,0122	0,914925
(2)lambda10(L)	0,014859	1	0,014859	493,6330	0,000000
lambda10(Q)	0,004446	1	0,004446	147,7140	0,000002
(3)M10 (L)	0,000084	1	0,000084	2,8070	0,132384
M10 (Q)	0,000001	1	0,000001	0,0198	0,891557
1L by 2L	0,000348	1	0,000348	11,5470	0,009387
1L by 2Q	0,000070	1	0,000070	2,3204	0,166189
1Q by 2L	0,000000	1	0,000000	0,0001	0,991589
1Q by 2Q	0,000001	1	0,000001	0,0311	0,864492
1L by 3L	0,000009	1	0,000009	0,2917	0,603827
1L by 3Q	0,000007	1	0,000007	0,2344	0,641264
1Q by 3L	0,000039	1	0,000039	1,2832	0,290116
1Q by 3Q	0,000063	1	0,000063	2,0861	0,186641
2L by 3L	0,000153	1	0,000153	5,0764	0,054304
2L by 3Q	0,000000	1	0,000000	0,0105	0,920909
2Q by 3L	0,000067	1	0,000067	2,2203	0,174535
2Q by 3Q	0,000000	1	0,000000	0,0003	0,986423
Error	0,000241	8	0,000030		
Total SS	0,020676	26			

Figure A.17: ANOVA de tous les effets possibles sur t_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica®

ANOVA; Var.:t_max; R-sqr=,96449; Adj.:95803 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=,0000334 DV: t_max					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10 (L)	0,000289	1	0,000289	8,6678	0,007504
(2)lambda10(L)	0,014859	1	0,014859	445,1973	0,000000
lambda10(Q)	0,004446	1	0,004446	133,2202	0,000000
1L by 2L	0,000348	1	0,000348	10,4140	0,003877
Error	0,000734	22	0,000033		
Total SS	0,020676	26			

Figure A.18: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur t_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica[®]

Regr. Coefficients; Var.:t_max; R-sqr=,96449; Adj.:95803 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=,0000334 DV: t_max						
Factor	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(22)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Intercept	0,003558	0,001926	1,8479	0,078113	-0,000435	0,007552
(1)N10 (L)	0,004009	0,001362	2,9441	0,007504	0,001185	0,006833
(2)lambda10(L)	-0,028731	0,001362	-21,0997	0,000000	-0,031555	-0,025907
lambda10(Q)	0,027222	0,002359	11,5421	0,000000	0,022331	0,032113
1L by 2L	-0,005382	0,001668	-3,2271	0,003877	-0,008840	-0,001923

Figure A.19: Tableau de régression sur t_{max} du deuxième modèle, tiré de Statistica[®]

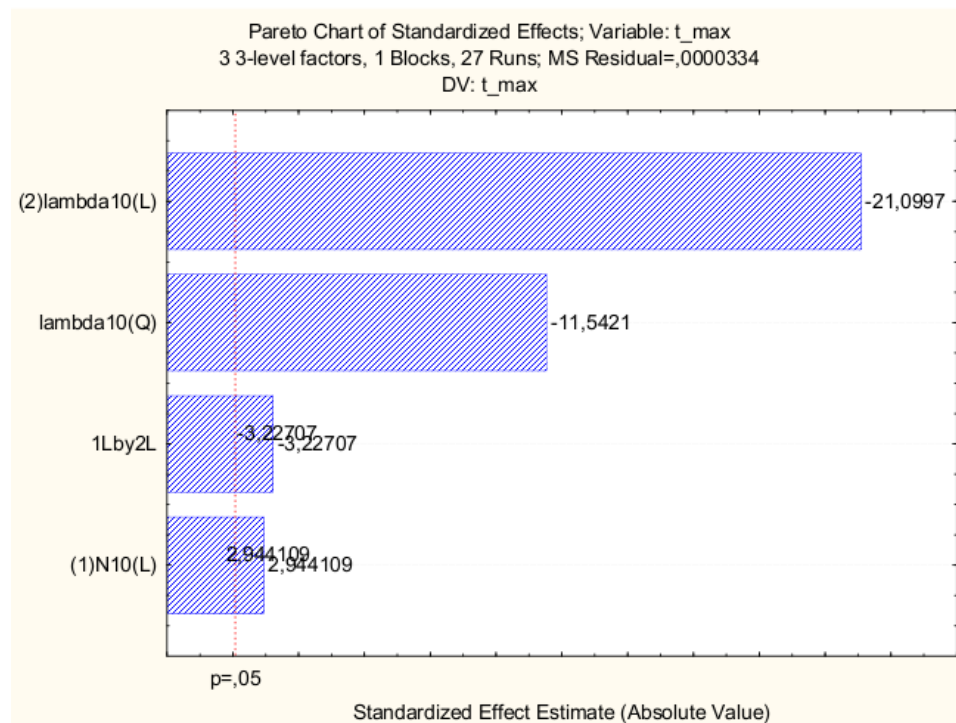


Figure A.20: Diagramme de Pareto pour t_{max} du deuxième modèle

ANOVA; Var.:skew; R-sqr=,96612; Adj.:94819 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=,1386802 DV: skew					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10 (L)	1,75463	1	1,75463	12,6524	0,002425
N10 (Q)	0,44319	1	0,44319	3,1958	0,091668
(2)lambda10(L)	47,12736	1	47,12736	339,8275	0,000000
lambda10(Q)	14,10369	1	14,10369	101,6993	0,000000
(3)M10 (L)	0,64411	1	0,64411	4,6446	0,045779
M10 (Q)	0,00401	1	0,00401	0,0289	0,866918
1L by 2L	2,08691	1	2,08691	15,0483	0,001205
1L by 3L	0,05294	1	0,05294	0,3818	0,544845
2L by 3L	1,01958	1	1,01958	7,3520	0,014816
Error	2,35756	17	0,13868		
Total SS	69,59399	26			

Figure A.21: ANOVA de tous les effets possibles sur γ_3 du deuxième modèle, tiré de Statistica®

ANOVA; Var.:skew; R-sqr=,95894; Adj.:94662 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=,1428857 DV: skew					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10 (L)	1,75463	1	1,75463	12,2800	0,002233
(2)lambda10(L)	47,12736	1	47,12736	329,8256	0,000000
lambda10(Q)	14,10369	1	14,10369	98,7061	0,000000
(3)M10 (L)	0,64411	1	0,64411	4,5079	0,046410
1L by 2L	2,08691	1	2,08691	14,6054	0,001067
2L by 3L	1,01958	1	1,01958	7,1356	0,014671
Error	2,85771	20	0,14289		
Total SS	69,59399	26			

Figure A.22: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur γ_3 du deuxième modèle, tiré de Statistica®

Regr. Coefficients; Var.:skew; R-sqr=,95894; Adj:,94662 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=,1428857 DV: skew						
Factor	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(20)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	2,28086	0,126001	18,10198	0,000000	2,01803	2,54370
(1)N10 (L)	-0,31222	0,089096	-3,50428	0,002233	-0,49807	-0,12637
(2)lambda10(L)	1,61808	0,089096	18,16110	0,000000	1,43223	1,80393
lambda10(Q)	-1,53317	0,154319	-9,93509	0,000000	-1,85507	-1,21127
(3)M10 (L)	0,18917	0,089096	2,12318	0,046410	0,00332	0,37502
1L by 2L	0,41702	0,109120	3,82171	0,001067	0,18940	0,64464
2L by 3L	-0,29149	0,109120	-2,67126	0,014671	-0,51911	-0,06387

Figure A.23: Tableau de régression sur γ_3 du deuxième modèle, tiré de Statistica®

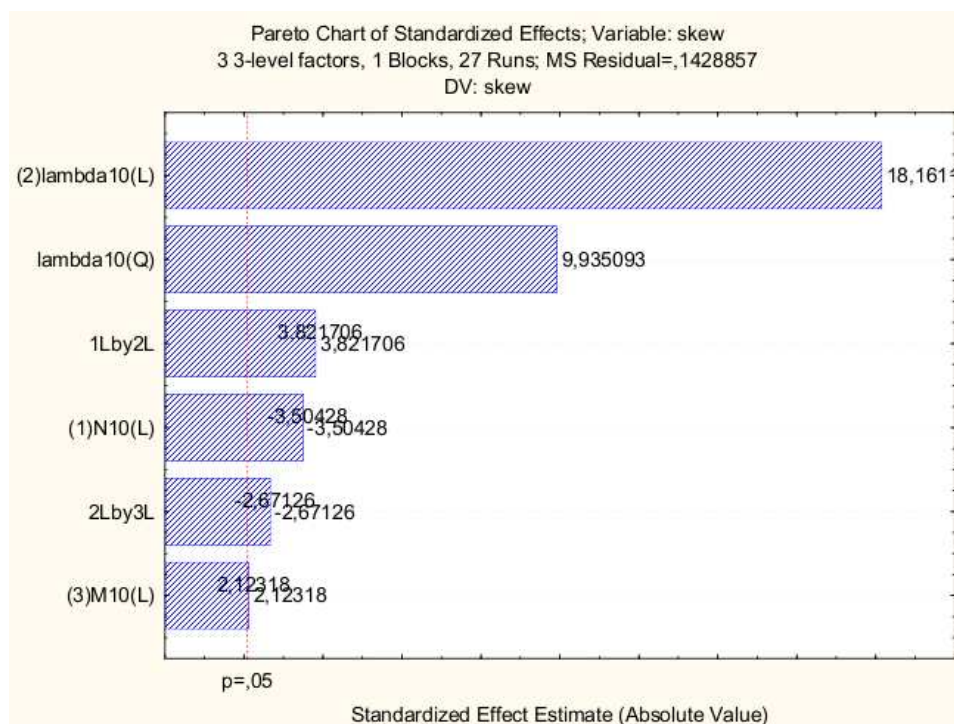


Figure A.24: Diagramme de Pareto pour γ_3 du deuxième modèle

Factor	ANOVA; Var.:Kurt; R-sqr=.82061; Adj.:.72564 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=1,708559 DV: Kurt				
	SS	df	MS	F	p
(1)N10 (L)	1,2449	1	1,24488	0,72861	0,405200
N10 (Q)	3,9881	1	3,98813	2,33421	0,144951
(2)lambda10(L)	83,3712	1	83,37121	48,79621	0,000002
lambda10(Q)	16,5510	1	16,55100	9,68711	0,006334
(3)M10 (L)	8,2914	1	8,29140	4,85286	0,041684
M10 (Q)	0,6901	1	0,69005	0,40388	0,533554
1L by 2L	5,5570	1	5,55705	3,25248	0,089067
1L by 3L	2,0024	1	2,00245	1,17201	0,294106
2L by 3L	11,1737	1	11,17372	6,53985	0,020400
Error	29,0455	17	1,70856		
Total SS	161,9154	26			

Figure A.25: ANOVA de tous les effets possibles sur β_4 du deuxième modèle, tiré de Statistica®

Factor	ANOVA; Var.:Kurt; R-sqr=.68614; Adj.:.6452 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=2,209542 DV: Kurt				
	SS	df	MS	F	p
(2)lambda10(L)	83,3712	1	83,37121	37,73235	0,000003
lambda10(Q)	16,5510	1	16,55100	7,49069	0,011750
2L by 3L	11,1737	1	11,17372	5,05703	0,034404
Error	50,8195	23	2,20954		
Total SS	161,9154	26			

Figure A.26: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur β_4 du deuxième modèle, tiré de Statistica®

Factor	Regr. Coefficients; Var.: Kurt; R-sqr=.68614; Adj.:.6452 (Spreadsheet23modalite) 3 3-level factors, 1 Blocks, 27 Runs; MS Residual=2,209542 DV: Kurt					
	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(23)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	7,43887	0,495484	15,01334	0,000000	6,41389	8,463862
(2)lambda10(L)	2,15215	0,350360	6,14267	0,000003	1,42737	2,876922
lambda10(Q)	-1,66087	0,606842	-2,73691	0,011750	-2,91622	-0,405525
2L by 3L	0,96496	0,429102	2,24878	0,034404	0,07729	1,852623

Figure A.27: Tableau de régression sur β_4 du deuxième modèle, tiré de Statistica®

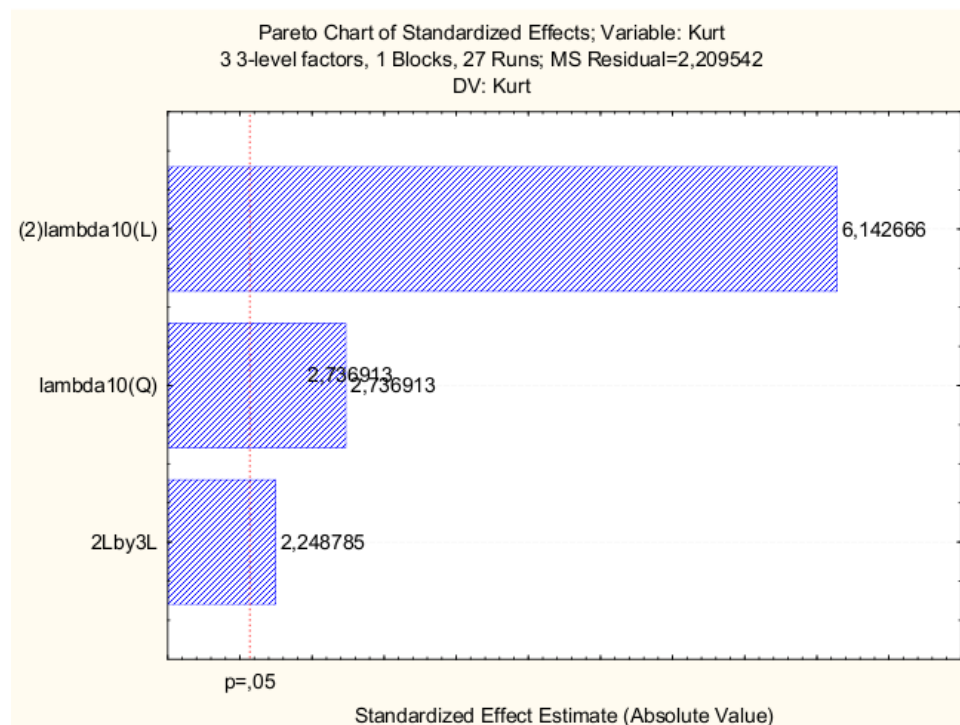


Figure A.28: Diagramme de Pareto pour β_4 du deuxième modèle

Les équations de régression sont :

$$\begin{aligned} V_{max} = & 0,006272 + 0,001757N' + 0,002093\lambda' - 0,002311\lambda'^2 \\ & + 0,003208M' + 0,001903N'M' + 0,002390\lambda'M' , \end{aligned} \quad (\text{A.1})$$

$$t_{max} = 0,003558 + 0,004009N' - 0,028731\lambda' + 0,027222\lambda'^2 - 0,005382N'\lambda' , \quad (\text{A.2})$$

$$\begin{aligned} \gamma_3 = & 2,28086 - 0,31222N' + 1,61808\lambda' - 1,53317\lambda'^2 \\ & + 0,18917M' + 0,41702N'\lambda' - 0,29149\lambda'M' , \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

$$\beta_4 = 7,43887 + 2,15215\lambda' - 1,66087\lambda'^2 + 0,96496\lambda'M' . \quad (\text{A.4})$$

A.3 Troisième modèle

Tableau A.3: Plan expérimental et résultats pour le troisième modèle

N	a	λ	c	M	V_{max}	t_{max}	γ_3	β_4
-1	-1	1	1	-1	0,00091	0,00201	2,36590	7,93112
1	-1	1	1	-1	0,00091	0,00201	2,36590	7,93114
1	1	1	1	1	0,01547	0,00213	2,36538	7,92711
-1	1	1	-1	-1	0,00090	0,00203	2,36587	7,93092
1	1	-1	1	-1	0,00144	0,07393	-2,2138	7,50360
1	1	-1	1	1	0,00208	0,09433	-0,5561	2,08625
-1	-1	1	-1	1	0,00065	0,00204	2,36587	7,93093
-1	1	1	-1	1	0,00054	0,00204	2,36588	7,93100
1	1	1	-1	1	0,00609	0,00218	2,36522	7,92588
1	-1	-1	-1	1	0,00064	0,09613	0,12987	2,08814
-1	1	1	1	1	0,00395	0,00204	2,36587	7,93089
1	1	1	-1	-1	0,00090	0,00202	2,36589	7,93102
-1	1	-1	1	1	0,00149	0,05142	0,62692	1,86793
-1	1	-1	-1	1	0,00025	0,04480	0,92270	2,63463
-1	1	1	1	-1	0,00091	0,00201	2,36590	7,93114
1	1	1	1	-1	0,00091	0,00201	2,3659	7,93114
1	-1	-1	1	-1	0,00150	0,08077	-2,0597	6,61335
-1	1	-1	1	-1	0,00142	0,04747	0,05849	1,34556
-1	-1	-1	-1	1	0,00036	0,04561	0,79336	2,44794
1	-1	-1	1	1	0,00208	0,09641	-0,2996	1,79035
-1	-1	-1	1	1	0,00134	0,05069	0,45965	1,78728
-1	-1	1	-1	-1	0,00087	0,00202	2,36588	7,93096
1	-1	1	1	1	0,01612	0,00214	2,36533	7,92675
1	-1	1	-1	1	0,00684	0,00216	2,36531	7,92661
1	1	-1	-1	-1	0,00068	0,1	-1,9944	6,60754
-1	-1	1	1	1	0,00416	0,00204	2,36587	7,93091
1	-1	1	-1	-1	0,00090	0,00203	2,36588	7,93099
1	1	-1	-1	1	0,00047	0,06565	-0,0821	1,99688
-1	-1	-1	1	-1	0,00135	0,02730	-0,0315	1,29373
1	-1	-1	-1	-1	0,00071	0,07715	-1,5306	4,54254
-1	-1	-1	-1	-1	0,00070	0,02801	0,25142	1,39303
-1	1	-1	-1	-1	0,00065	0,02332	0,16607	1,39892

Factor	ANOVA; Var.:V_max; R-sqr=,99149; Adj:,95601 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000006 DV: V_max				
	SS	df	MS	F	p
(1)N10	0,000043	1	0,000043	67,2464	0,000177
(2)a10	0,000000	1	0,000000	0,1711	0,693510
(3)lambda10	0,000060	1	0,000060	93,0328	0,000071
(4)c10	0,000036	1	0,000036	55,4322	0,000302
(5)M10	0,000069	1	0,000069	106,1877	0,000049
1 by 2	0,000000	1	0,000000	0,1019	0,760374
1 by 3	0,000034	1	0,000034	53,2845	0,000337
1 by 4	0,000005	1	0,000005	7,7407	0,031904
1 by 5	0,000042	1	0,000042	65,4574	0,000191
2 by 3	0,000000	1	0,000000	0,1079	0,753691
2 by 4	0,000000	1	0,000000	0,0122	0,915703
2 by 5	0,000000	1	0,000000	0,1596	0,703370
3 by 4	0,000009	1	0,000009	14,5851	0,008771
3 by 5	0,000067	1	0,000067	103,8526	0,000052
4 by 5	0,000024	1	0,000024	37,4259	0,000871
1*2*3	0,000000	1	0,000000	0,0285	0,871486
1*2*4	0,000000	1	0,000000	0,0000	0,997229
1*2*5	0,000000	1	0,000000	0,0624	0,811057
1*3*4	0,000004	1	0,000004	5,6135	0,055576
1*3*5	0,000035	1	0,000035	54,4193	0,000318
1*4*5	0,000005	1	0,000005	7,5456	0,033428
2*3*4	0,000000	1	0,000000	0,0155	0,904988
2*3*5	0,000000	1	0,000000	0,1402	0,721003
2*4*5	0,000000	1	0,000000	0,0065	0,938352
3*4*5	0,000017	1	0,000017	26,1240	0,002197
Error	0,000004	6	0,000001		
Total SS	0,000456	31			

Figure A.29: ANOVA de tous les effets possibles sur V_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica[®]

ANOVA; Var.:V_max; R-sqr=,98238; Adj.:96965 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000004 DV: V_max					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10	0,000043	1	0,000043	97,4645	0,000000
(3)lambda10	0,000060	1	0,000060	134,8383	0,000000
(4)c10	0,000036	1	0,000036	80,3414	0,000000
(5)M10	0,000069	1	0,000069	153,9045	0,000000
1 by 3	0,000034	1	0,000034	77,2287	0,000000
1 by 4	0,000005	1	0,000005	11,2191	0,003569
1 by 5	0,000042	1	0,000042	94,8716	0,000000
3 by 4	0,000009	1	0,000009	21,1391	0,000223
3 by 5	0,000067	1	0,000067	150,5203	0,000000
4 by 5	0,000024	1	0,000024	54,2437	0,000001
1*3*5	0,000035	1	0,000035	78,8734	0,000000
1*4*5	0,000005	1	0,000005	10,9363	0,003920
3*4*5	0,000017	1	0,000017	37,8632	0,000008
Error	0,000008	18	0,000000		
Total SS	0,000456	31			

Figure A.30: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur V_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica®

Regr. Coefficients; Var.:V_max; R-sqr=,98238; Adj.:96965 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000004 DV: V_max						
Factor	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(18)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	0,002443	0,000118	20,69186	0,000000	0,002195	0,002691
(1)N10	0,001166	0,000118	9,87241	0,000000	0,000918	0,001414
(3)lambda10	0,001371	0,000118	11,61199	0,000000	0,001123	0,001619
(4)c10	0,001058	0,000118	8,96334	0,000000	0,000810	0,001306
(5)M10	0,001465	0,000118	12,40583	0,000000	0,001217	0,001713
1 by 3	0,001038	0,000118	8,78798	0,000000	0,000790	0,001286
1 by 4	0,000395	0,000118	3,34949	0,003569	0,000147	0,000644
1 by 5	0,001150	0,000118	9,74021	0,000000	0,000902	0,001398
3 by 4	0,000543	0,000118	4,59772	0,000223	0,000295	0,000791
3 by 5	0,001449	0,000118	12,26867	0,000000	0,001201	0,001697
4 by 5	0,000870	0,000118	7,36503	0,000001	0,000622	0,001118
1*3*5	0,001049	0,000118	8,88107	0,000000	0,000801	0,001297
1*4*5	0,000390	0,000118	3,30701	0,003920	0,000142	0,000639
3*4*5	0,000727	0,000118	6,15331	0,000008	0,000478	0,000975

Figure A.31: Tableau de régression sur V_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica®

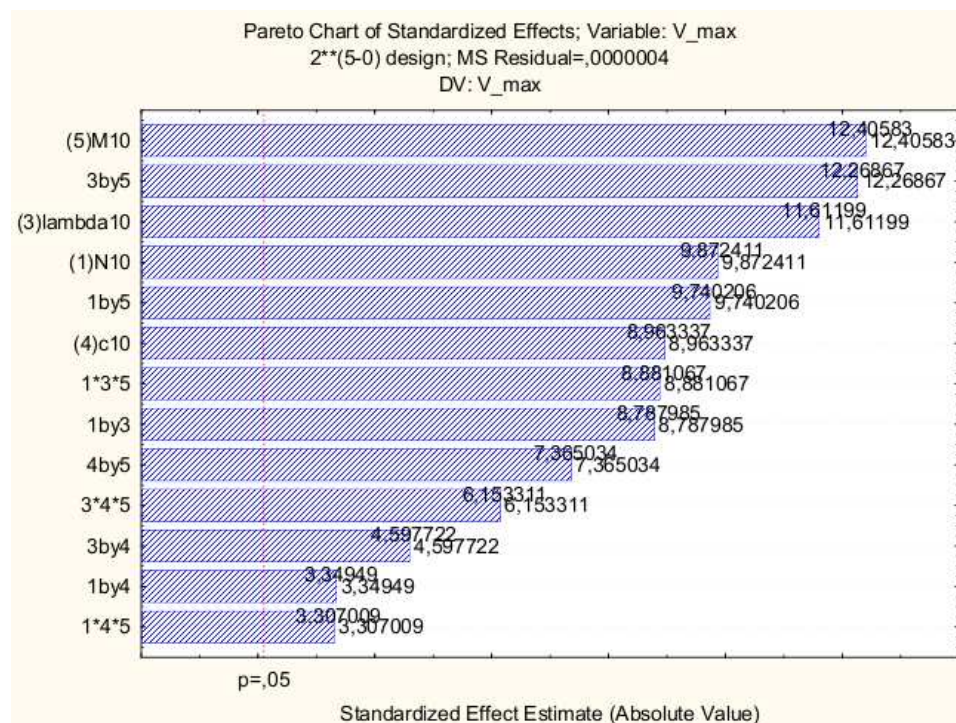


Figure A.32: Diagramme de Pareto pour V_{max} du troisième modèle

ANOVA; Var.:t_max; R-sqr=,98406; Adj.:91767 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,0001058 DV: t_max					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10	0,004191	1	0,004191	39,5988	0,000750
(2)a10	0,000000	1	0,000000	0,0004	0,984980
(3)lambda10	0,029407	1	0,029407	277,8764	0,000003
(4)c10	0,000054	1	0,000054	0,5089	0,502425
(5)M10	0,000241	1	0,000241	2,2739	0,182292
1 by 2	0,000032	1	0,000032	0,3011	0,603025
1 by 3	0,004170	1	0,004170	39,4057	0,000760
1 by 4	0,000026	1	0,000026	0,2436	0,639140
1 by 5	0,000064	1	0,000064	0,6058	0,465951
2 by 3	0,000000	1	0,000000	0,0004	0,984532
2 by 4	0,000020	1	0,000020	0,1858	0,681517
2 by 5	0,000128	1	0,000128	1,2134	0,312869
3 by 4	0,000055	1	0,000055	0,5156	0,499719
3 by 5	0,000234	1	0,000234	2,2070	0,187934
4 by 5	0,000049	1	0,000049	0,4653	0,520624
1*2*3	0,000032	1	0,000032	0,3017	0,602649
1*2*4	0,000024	1	0,000024	0,2269	0,650660
1*2*5	0,000034	1	0,000034	0,3214	0,591322
1*3*4	0,000026	1	0,000026	0,2410	0,640903
1*3*5	0,000067	1	0,000067	0,6302	0,457532
1*4*5	0,000124	1	0,000124	1,1743	0,320132
2*3*4	0,000020	1	0,000020	0,1869	0,680595
2*3*5	0,000129	1	0,000129	1,2147	0,312634
2*4*5	0,000038	1	0,000038	0,3565	0,572307
3*4*5	0,000049	1	0,000049	0,4651	0,520685
Error	0,000635	6	0,000106		
Total SS	0,039847	31			

Figure A.33: ANOVA de tous les effets possibles sur t_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica®

ANOVA; Var.:t_max; R-sqr=,94784; Adj:,94225 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000742 DV: t_max					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10	0,004191	1	0,004191	56,4550	0,000000
(3)lambda10	0,029407	1	0,029407	396,1609	0,000000
1 by 3	0,004170	1	0,004170	56,1797	0,000000
Error	0,002078	28	0,000074		
Total SS	0,039847	31			

Figure A.34: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur t_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica[®]

Regr. Coefficients; Var.:t_max; R-sqr=,94784; Adj:,94225 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,0000742 DV: t_max						
Factor	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(28)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	0,032372	0,001523	21,2548	0,000000	0,029253	0,035492
(1)N10	0,011444	0,001523	7,5137	0,000000	0,008324	0,014564
(3)lambda10	-0,030315	0,001523	-19,9038	0,000000	-0,033435	-0,027195
1 by 3	-0,011416	0,001523	-7,4953	0,000000	-0,014536	-0,008296

Figure A.35: Tableau de régression sur t_{max} du troisième modèle, tiré de Statistica[®]

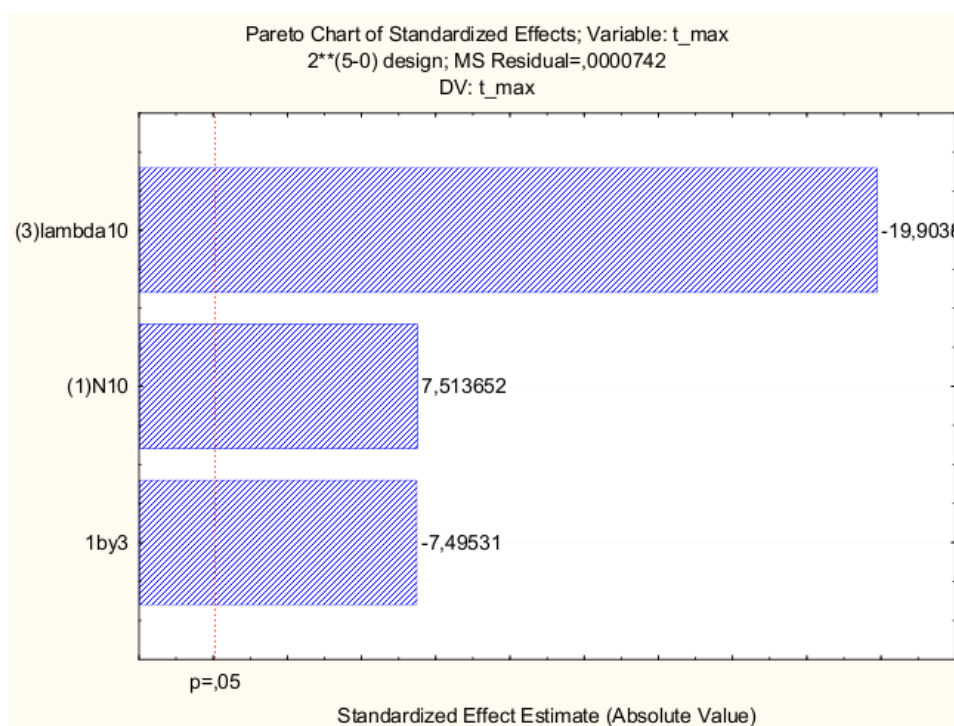


Figure A.36: Diagramme de Pareto pour t_{max} du troisième modèle

ANOVA; Var.:skew; R-sqr=,99985; Adj.:99921 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,0019054 DV: skew					
Factor	SS	df	MS	F	p
(1)N10	4,39253	1	4,39253	2305,26	0,000000
(2)a10	0,01927	1	0,01927	10,11	0,019075
(3)lambda10	58,35015	1	58,35015	30623,02	0,000000
(4)c10	0,22306	1	0,22306	117,06	0,000037
(5)M10	2,72983	1	2,72983	1432,65	0,000000
1 by 2	0,06018	1	0,06018	31,58	0,001356
1 by 3	4,38921	1	4,38921	2303,52	0,000000
1 by 4	0,01247	1	0,01247	6,55	0,042986
1 by 5	0,66997	1	0,66997	351,61	0,000001
2 by 3	0,01926	1	0,01926	10,11	0,019083
2 by 4	0,00715	1	0,00715	3,75	0,100762
2 by 5	0,00609	1	0,00609	3,19	0,124123
3 by 4	0,22314	1	0,22314	117,11	0,000037
3 by 5	2,73261	1	2,73261	1434,12	0,000000
4 by 5	0,00485	1	0,00485	2,54	0,161858
1*2*3	0,06017	1	0,06017	31,58	0,001356
1*2*4	0,00008	1	0,00008	0,04	0,840073
1*2*5	0,00064	1	0,00064	0,33	0,584289
1*3*4	0,01249	1	0,01249	6,55	0,042902
1*3*5	0,67129	1	0,67129	352,30	0,000001
1*4*5	0,00022	1	0,00022	0,12	0,744191
2*3*4	0,00715	1	0,00715	3,75	0,100915
2*3*5	0,00609	1	0,00609	3,20	0,124067
2*4*5	0,00755	1	0,00755	3,96	0,093695
3*4*5	0,00485	1	0,00485	2,55	0,161720
Error	0,01143	6	0,00191		
Total SS	74,62172	31			

Figure A.37: ANOVA de tous les effets possibles sur γ_3 du troisième modèle, tiré de Statistica®

Factor	ANOVA; Var.:skew; R-sqr=,9984; Adj:,99752 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,0059796 DV: skew				
	SS	df	MS	F	p
(1)N10	4,39253	1	4,39253	734,581	0,000000
(3)lambda10	58,35015	1	58,35015	9758,152	0,000000
(4)c10	0,22306	1	0,22306	37,303	0,000006
(5)M10	2,72983	1	2,72983	456,521	0,000000
1 by 2	0,06018	1	0,06018	10,064	0,004789
1 by 3	4,38921	1	4,38921	734,026	0,000000
1 by 5	0,66997	1	0,66997	112,042	0,000000
3 by 4	0,22314	1	0,22314	37,317	0,000006
3 by 5	2,73261	1	2,73261	456,987	0,000000
1*2*3	0,06017	1	0,06017	10,062	0,004791
1*3*5	0,67129	1	0,67129	112,263	0,000000
Error	0,11959	20	0,00598		
Total SS	74,62172	31			

Figure A.38: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur γ_3 du troisième modèle, tiré de Statistica®

Factor	Regr. Coefficients; Var.:skew; R-sqr=,9984; Adj:,99752 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,0059796 DV: skew					
	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(20)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	1,015392	0,013670	74,2799	0,000000	0,986877	1,043907
(1)N10	-0,370495	0,013670	-27,1032	0,000000	-0,399010	-0,341980
(3)lambda10	1,350349	0,013670	98,7834	0,000000	1,321834	1,378864
(4)c10	-0,083490	0,013670	-6,1076	0,000006	-0,112005	-0,054975
(5)M10	0,292074	0,013670	21,3664	0,000000	0,263559	0,320588
1 by 2	-0,043366	0,013670	-3,1724	0,004789	-0,071880	-0,014851
1 by 3	0,370355	0,013670	27,0929	0,000000	0,341840	0,398869
1 by 5	0,144695	0,013670	10,5850	0,000000	0,116180	0,173209
3 by 4	0,083505	0,013670	6,1087	0,000006	0,054990	0,112020
3 by 5	-0,292223	0,013670	-21,3773	0,000000	-0,320738	-0,263708
1*2*3	0,043362	0,013670	3,1721	0,004791	0,014848	0,071877
1*3*5	-0,144837	0,013670	-10,5954	0,000000	-0,173352	-0,116322

Figure A.39: Tableau de régression sur γ_3 du troisième modèle, tiré de Statistica®

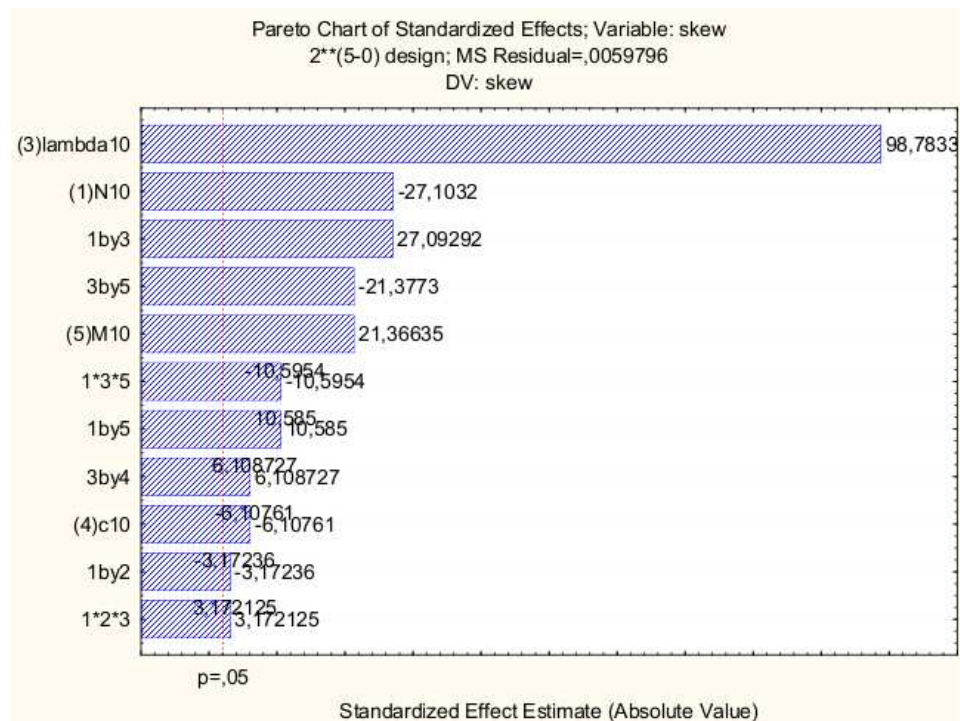


Figure A.40: Diagramme de Pareto pour γ_3 du troisième modèle

Factor	ANOVA; Var.:kurtosis; R-sqr=,93926; Adj:,88231 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=1,003167 DV: kurtosis				
	SS	df	MS	F	p
(1)N10	11,3316	1	11,3316	11,2959	0,003975
(2)a10	0,3795	1	0,3795	0,3783	0,547184
(3)lambda10	197,4125	1	197,4125	196,7892	0,000000
(4)c10	0,0435	1	0,0435	0,0434	0,837606
(5)M10	6,1401	1	6,1401	6,1207	0,024943
1 by 2	0,2511	1	0,2511	0,2503	0,623696
1 by 3	11,3727	1	11,3727	11,3368	0,003924
1 by 4	0,5886	1	0,5886	0,5867	0,454843
1 by 5	13,2992	1	13,2992	13,2572	0,002200
2 by 3	0,3796	1	0,3796	0,3784	0,547110
2 by 4	0,0224	1	0,0224	0,0223	0,883079
2 by 5	0,2018	1	0,2018	0,2012	0,659785
3 by 4	0,0433	1	0,0433	0,0431	0,838118
3 by 5	6,1080	1	6,1080	6,0887	0,025270
4 by 5	0,6187	1	0,6187	0,6167	0,443745
Error	16,0507	16	1,0032		
Total SS	264,2432	31			

Figure A.41: ANOVA de tous les effets possibles sur β_4 du troisième modèle, tiré de Statistica®

Factor	ANOVA; Var.:kurtosis; R-sqr=,97985; Adj.:97397 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,2218745 DV: kurtosis				
	SS	df	MS	F	p
(1)N10	11,3316	1	11,3316	51,0723	0,000000
(3)lambda10	197,4125	1	197,4125	889,7486	0,000000
(5)M10	6,1401	1	6,1401	27,6738	0,000022
1 by 3	11,3727	1	11,3727	51,2573	0,000000
1 by 5	13,2992	1	13,2992	59,9403	0,000000
3 by 5	6,1080	1	6,1080	27,5289	0,000022
1*3*5	13,2541	1	13,2541	59,7368	0,000000
Error	5,3250	24	0,2219		
Total SS	264,2432	31			

Figure A.42: ANOVA de tous les effets statistiquement significatifs sur β_4 du troisième modèle, tiré de Statistica[®]

Factor	Regr. Coefficients; Var.:kurtosis; R-sqr=,97985; Adj.:97397 (Spreadsheet331) 2**(5-0) design; MS Residual=,2218745 DV: kurtosis					
	Regressn Coeff.	Std.Err.	t(24)	p	-95,% Cnf.Limt	+95,% Cnf.Limt
Mean/Interc.	5,446132	0,083268	65,40477	0,000000	5,274275	5,617989
(1)N10	0,595074	0,083268	7,14649	0,000000	0,423217	0,766931
(3)lambda10	2,483776	0,083268	29,82865	0,000000	2,311919	2,655632
(5)M10	-0,438039	0,083268	-5,26059	0,000022	-0,609896	-0,266182
1 by 3	-0,596152	0,083268	-7,15942	0,000000	-0,768009	-0,424295
1 by 5	-0,644671	0,083268	-7,74211	0,000000	-0,816528	-0,472814
3 by 5	0,436891	0,083268	5,24680	0,000022	0,265034	0,608748
1*3*5	0,643576	0,083268	7,72896	0,000000	0,471719	0,815433

Figure A.43: Tableau de régression sur β_4 du troisième modèle, tiré de Statistica[®]

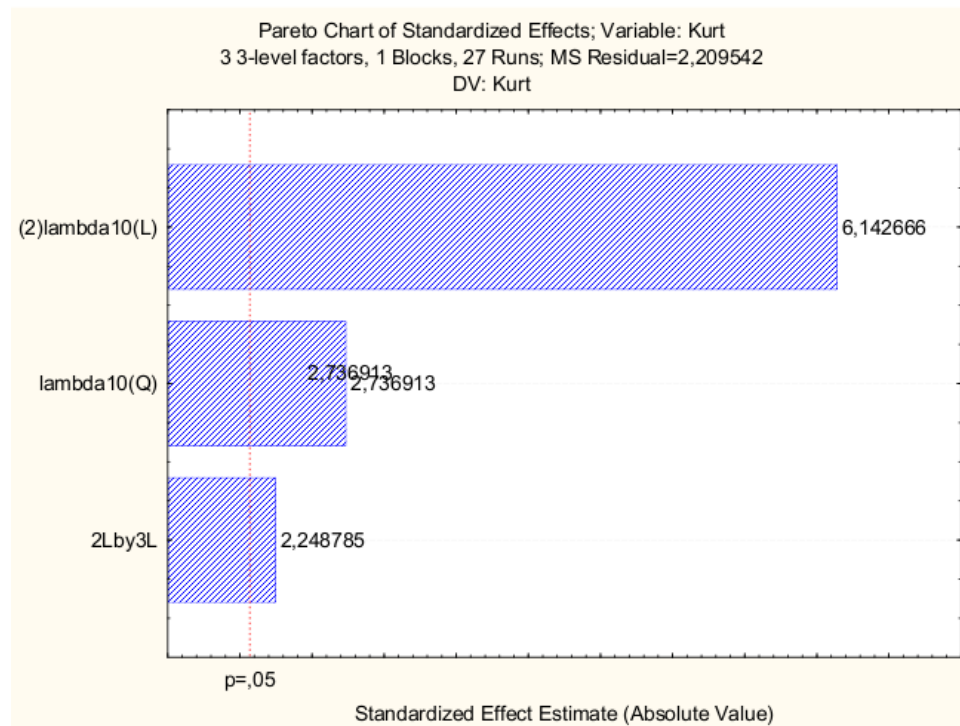


Figure A.44: Diagramme de Pareto pour β_4 du troisième modèle

Les équations de régression sont :

$$\begin{aligned}
 V_{max} = & 0,002443 + 0,001166N' + 0,001371\lambda' + 0,001058c' + 0,001465M' \\
 & + 0,001038N'\lambda' + 0,000395N'c' + 0,001150N'M' + 0,000543\lambda'c' + 0,001449\lambda'M' \\
 & + 0,000870c'M' + 0,001049N'\lambda'M' + 0,000390N'c'M' + 0,000727\lambda'c'M' . \quad (A.5)
 \end{aligned}$$

$$t_{max} = 0,032372 + 0,011444N' - 0,030315\lambda' - 0,011416N'\lambda' . \quad (A.6)$$

$$\begin{aligned}
 \gamma_3 = & 1,015392 - 0,370495N' + 1,350349\lambda' - 0,083490c' + 0,292074M' \\
 & - 0,043366N'a' + 0,370355N'\lambda' + 0,144695N'M' + 0,083505\lambda'c' \\
 & - 0,292223\lambda'M' + 0,043362N'a'\lambda' - 0,144837N'\lambda'M' . \quad (A.7)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \beta_4 = & 5,446132 + 0,595074N' + 2,483776\lambda' - 0,438039M' \\
 & - 0,5961521N'\lambda' - 0,644671N'M' + 0,436891\lambda'M' + 0,643576N'\lambda'M' . \quad (A.8)
 \end{aligned}$$