

De la biologie aux mathématiques

Bruno Anselme et Martine Ginestet

Nous présentons ici un modèle dont les conclusions sont un classique des cours de biologie sur les influx nerveux. L'enseignant de Sciences de la vie et de la Terre, cependant, n'enseigne pas cette approche modélisatrice et se contente, au mieux, de signaler l'existence d'une méthode probabiliste permettant de valider ce que suggèrent intuitivement les résultats expérimentaux.

Il nous a semblé toutefois que les outils mathématiques développés étaient à la portée d'un élève de BCPST et c'est ce qui a motivé ce travail.

1 Le phénomène biologique

Lorsque le cerveau commande la contraction d'un muscle se produit un phénomène élémentaire : l'extrémité d'une cellule nerveuse (lorsque cette cellule est stimulée) délivre un message à une cellule musculaire. La structure par laquelle ce message est délivré est appelée synapse neuro-musculaire ou encore *plaque motrice*.

La transmission d'information est assurée par émission d'un messenger chimique préalablement stocké dans des vésicules à l'extrémité de la cellule nerveuse. L'émission du signal est assurée par *exocytose* (fusion de la membrane d'une vésicule avec la membrane de la cellule, ce qui expulse le contenu de la vésicule) de plusieurs vésicules. Les effets de cette information sur la cellule musculaire peuvent se mesurer par une variation de tension électrique trans-membranaire de cette cellule (figure 1). Cette variation est nommée *potentiel de plaque motrice*.

Un élégant modèle, faisant appel aux mathématiques, suggère que cette information est quantifiée : elle serait émise par *quanta* de messenger, un *quantum* étant représenté par une vésicule. Cela signifie que les vésicules seraient calibrées, qu'elles contiendraient toutes à peu près la même quantité de messenger. La validation de ce modèle utilise une approche probabiliste.

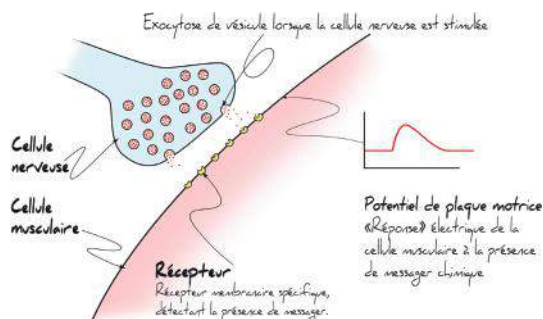


FIGURE 1 – Présentation schématique du fonctionnement d'une synapse neuro-musculaire.

(*) Professeurs de SVT et de mathématiques en BCPST2.
anselmeb@wanadoo.fr - martine-ginestet@orange.fr

1.1 Une incontinence synaptique : les potentiels miniatures.

On enregistre le potentiel membranaire de la cellule musculaire (en aval, donc, de la synapse).

En l'absence de toute excitation de la cellule nerveuse, alors que la synapse devrait rester silencieuse, on enregistre de très faibles variations de potentiel de la membrane musculaire, un léger bruit de fond (figure 2). Il est tentant d'imaginer que ces petits sursauts (que l'on nomme potentiels miniatures), sont dus à des fuites non contrôlées de la cellule nerveuse : quelques rares exocytoses intempestives, une sorte d'incontinence !

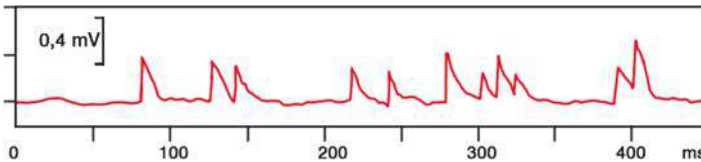


FIGURE 2 – Potentiels miniatures mesurés sur une cellule musculaire alors que la cellule nerveuse n'est aucunement stimulée.

Ce qui est remarquable dans ces potentiels miniatures, c'est leur caractère stéréotypé. Ils semblent tous être à peu près de 0,4 mV. La répartition statistique des amplitudes de 80 de ces petits potentiels montre bien une sorte de gaussienne centrée sur 0,4 mV (figure 3). Chaque petit potentiel miniature représenterait un *quantum* d'excitation.

Potentiel (mV)	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	
Observations	2	25	29	20	4	
Fréquence (%)	2,5	31,25	36,25	25	5	moyenne : $\bar{x} = 0,399$

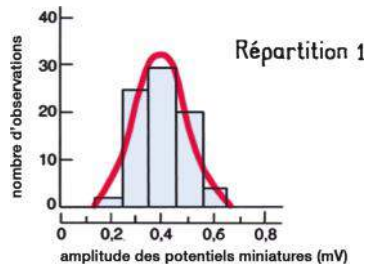


FIGURE 3 – Répartition de l'amplitude de 80 potentiels miniatures.

De là vient l'idée que ces quanta se retrouvent également dans une transmission effective d'information.

1.2 Lors d'une stimulation modérée : des potentiels cumulés.

On réalise des conditions expérimentales qui obligent la cellule nerveuse à émettre des signaux faibles lorsqu'on la stimule ; bien plus faibles que dans les conditions physiologiques naturelles.

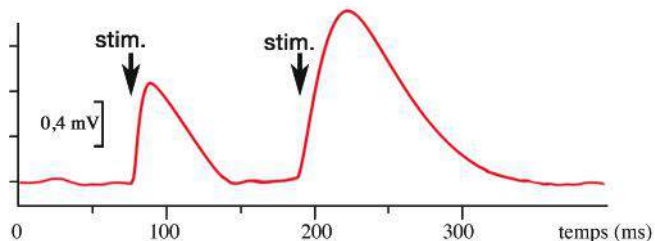


FIGURE 4 – Enregistrement du potentiel transmembranaire d'une cellule musculaire suite à des stimulations (flèches) de la cellule nerveuse en amont de la synapse.

À chaque stimulation, on observe alors bien une réponse, maintenant plus importante que les potentiels miniatures. Les signaux obtenus semblent alors bien être (grossièrement) des multiples de 0,4 mV, comme le montre la répartition statistique des réponses obtenues (répartition 2 sur la figure 5).

Potentiel (mV)	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
Observations	18	0	0	11	19	13	6	14	18	17	6
Fréquence (%)	9,1	0	0	5,6	9,6	6,6	3	7,1	9,1	8,6	3

1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2
11	10	9	4	7	9	5	5	3	2	2	1
5,6	5,1	4,6	2	3,6	4,6	2,5	2,5	1,5	1	1	0,5

2,2	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9	3,0	
1	2	1	1	1	0	0	1	
0,5	1	0,5	0,5	0,5	0	0	0,5	moyenne : $\bar{t} = 0,936$

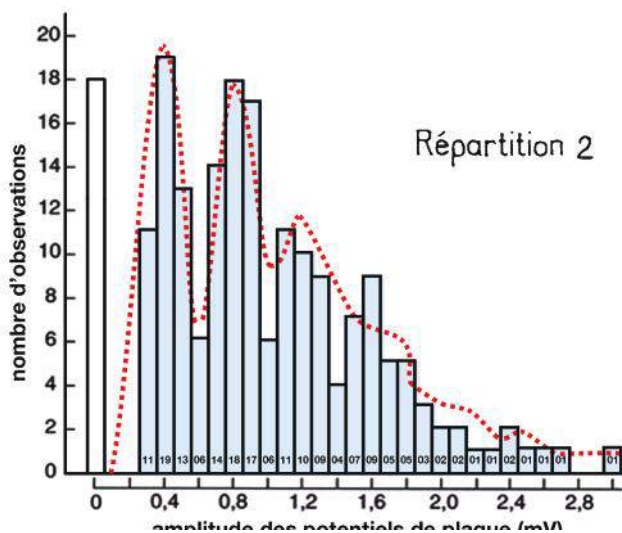


FIGURE 5 – Répartition de l'amplitude de potentiels provoqués par stimulation de la cellule nerveuse en amont.

L'hypothèse est alors que la cellule nerveuse réagit à la stimulation en émettant (aléatoirement) 0, 1, 2, 3, ..., 6, 7 signaux élémentaires (vésicules). On voudrait donc construire (à partir de la répartition 1 de la figure 3) l'allure prévisible des signaux obtenus à la deuxième figure mesure 2, sous l'hypothèse que ces signaux sont des bouffées de 1, 2, 3, ..., 6, 7 quanta d'environ 0,4 mV. La courbe obtenue devrait alors suivre correctement les résultats expérimentaux. C'est bien ce que l'on trouve dans la littérature (courbe tirée sur la figure ci-dessus). L'adéquation de cette courbe aux résultats théoriques valide l'hypothèse que chaque potentiel de plaque résulte de l'addition de potentiels miniatures, chacun de ceux-ci étant un quantum d'excitation correspondant au contenu d'une vésicule d'exocytose. Ce qui suit développe mathématiquement le modèle permettant de construire de telles courbes.

2 Une approche mathématique

2.1 Position du problème

On désire tester l'hypothèse (H) que les signaux sont émis par un nombre entier de *quanta*, c'est-à-dire de paquets calibrés. On connaît la distribution expérimentale (répartition 1 sur la figure 3) de l'amplitude du potentiel miniature et sa moyenne \bar{x} . On connaît la distribution expérimentale (répartition 2 sur la figure 5) des signaux émis par la plaque motrice et sa moyenne \bar{i} . L'hypothèse (H) dit que s'il y a k *quanta*, l'amplitude du potentiel est égale à la somme de k amplitudes de potentiel miniature indépendantes. En se plaçant sous l'hypothèse (H), on va chercher à déterminer la distribution du nombre de *quanta* et tester son adéquation aux mesures expérimentales (répartition 2 sur la figure 5).

2.2 Modélisation mathématique

On considère une suite de variables aléatoires $(X_i)_{i \geq 1}$, indépendantes, de même loi, admettant une espérance m . X_i représente l'amplitude du potentiel dû à une excitation élémentaire (en dixièmes de millivolts).

Pour $n \geq 1$, on définit : $S_n = X_1 + X_2 + \dots + X_n$.

S_n représente l'amplitude cumulée de n potentiels miniatures (toujours en dixièmes de millivolts).

On considère une variable N à valeurs entières admettant une espérance. N représente le nombre de *quanta*. On suppose donc que les variables $(X_i)_{i \geq 1}$ et N sont indépendantes.

Enfin on considère la variable $T = S_N$; c'est à dire :

$$\begin{aligned} \text{si } N = n \text{ avec } n \geq 1, & \quad \text{alors } T = S_n \\ \text{si } N = 0, & \quad \text{alors } T = 0 \end{aligned}$$

T représente l'amplitude d'un potentiel de plaque motrice sous l'hypothèse (H). On espère construire une loi de T qui simule au mieux les résultats expérimentaux de la figure 5.

On montre que

$$\forall j \in \mathbb{N}, P(T = j) = \sum_{n=0}^{\infty} P(S_n = j)P(N = n) \quad (1)$$

$$E(T) = m \cdot E(N) \quad (2)$$

où $E(N)$ (respectivement $E(T)$) désigne l'espérance de N (respectivement de T).

À partir de la loi des X_i , on calcule les lois de S_n de proche en proche.

$$S_1 = X_1,$$

$$S_n = S_{n-1} + X_n,$$

$$P(S_n = j) = \sum_{i=1}^j P(X_n = i)P(S_{n-1} = j - i).$$

Puis connaissant la loi de N , on peut déterminer la loi de T à l'aide de la formule (1).

2.3 Détermination de la loi de T et résultats

Une première série de mesures (répartition 1) permet d'estimer la distribution de l'amplitude du potentiel miniature, soit la loi de X_i et ainsi de déterminer les lois de S_n .

Soit N la variable égale au nombre de *quanta*, de loi inconnue.

N	0	1	2	3	4	5	6	7
$P(N = n)$	p_0	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	p_7

On néglige les valeurs supérieures à 7.

La démarche est la suivante :

- i On donne des valeurs aux p_i (telles que leur somme soit égale à 1).
- ii On détermine alors, grâce à la modélisation ci-dessus, la loi de T .
- iii On compare cette distribution théorique à la distribution obtenue par l'expérience (répartition 2) : avec l'outil informatique, il est facile de programmer une fonction prenant pour arguments p_0, p_1, \dots, p_7 et renvoyant la distribution de T ; en tâtonnant, on trouve à l'œil des valeurs des p_i telles que les distributions théoriques et empiriques soient proches l'une de l'autre, bien ajustées.
- iv Si l'on est satisfait, on accepte l'hypothèse (H).

Par exemple, par un tel tâtonnement, on obtient alors la distribution de N suivante :

N	0	1	2	3	4	5	6	7
$P(N = n)$	0,1	0,23	0,24	0,24	0,11	0,05	0,02	0,01

On obtient le graphe de la figure 6.

L'adéquation est déjà satisfaisante mais n'est pas aussi bonne que celle que l'on trouve dans la littérature.

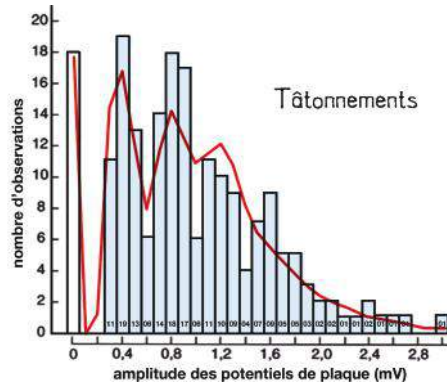


FIGURE 6 – Répartition théorique sous (H) obtenue en cherchant la loi de N par tâtonnements. L'histogramme correspond à la distribution expérimentale. La distribution théorique est discrète et aurait donc dû être représentée elle aussi par un histogramme, mais pour plus de lisibilité, elle a été représentée par une courbe.

2.4 La loi de N est-elle une loi de Poisson ?

La loi de N obtenue ci-dessus par tâtonnements évoque une loi de Poisson.

De plus, l'extrémité de la cellule nerveuse contient un grand nombre de vésicules. Individuellement, chacune de ces vésicules a une probabilité faible de réaliser une exocytose pendant un intervalle de temps donné (quelques millisecondes). Donc, sous l'hypothèse (H), pour chaque vésicule, l'exocytose ou l'absence d'exocytose constitue une épreuve de Bernoulli. Ces nombreuses épreuves sont indépendantes, identiques à probabilité de succès faible. Il est donc justifié de modéliser la loi de N par une loi de Poisson $P(\lambda)$ (la loi « des événements rares »). On attend alors un meilleur ajustement que par tâtonnement.

La loi de Poisson est fonction d'un paramètre λ qui n'est autre que l'espérance de

N et par la formule (2), on obtient : $\lambda = \frac{E(T)}{m}$.

On pose alors :

$$\lambda = \frac{\bar{t}}{\bar{x}}$$

où \bar{t} et \bar{x} sont les moyennes expérimentales obtenues avec la répartition 1 et la répartition 2. On calcule alors les valeurs des p_i selon la loi de Poisson :

$$p_i = \frac{\lambda^i e^{-\lambda}}{i!}.$$

On reprend alors la démarche précédente : on détermine, grâce à la modélisation ci-dessus, la loi de T et on compare cette distribution théorique à la distribution expérimentale. A partir des données expérimentales, on obtient : $\lambda = 2,346$. La loi de N est alors :

N	0	1	2	3	4	5	6	7
Fréq(N)	0,0957	0,2246	0,2635	0,2061	0,1209	0,0567	0,022	0,0074

La loi de T est alors obtenue

T	0 à 0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
Eff. expé	18	11	19	13	6	14	18	17
Eff. théor.	16,96	13,83	16,07	11,87	8,22	12,43	15,39	12,98

1.0	1.1	1.2	1.3	1,4 à 1,5	1,6	1,7	1,8	1,9 à 2	> 2,1
6	11	10	9	11	9	5	5	5	10
10,32	10,01	10,36	9,38	14,15	5,84	5,11	4,21	6,2	10,64

Ce qui donne le graphe suivant :

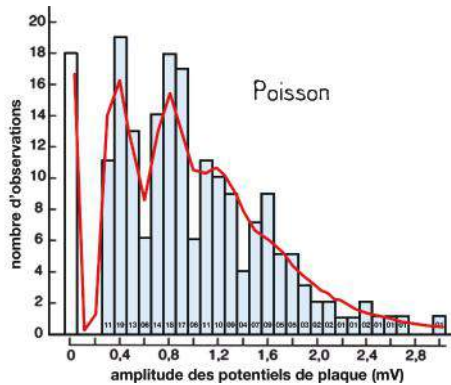


FIGURE 7 – Répartition (courbe) théorique sous (H) obtenue avec une loi de Poisson pour N.

2.5 Modèle final

L'allure de la distribution, quoique discrétisée, d'un potentiel miniature nous fait penser à une distribution gaussienne. C'est d'ailleurs la « loi de la vie » !

Un test du χ^2 permet de valider cette « impression ».

Nous supposons donc par la suite que les X_i suivent la loi normale de moyenne \bar{x} et d'écart-type $\sigma = 0,0929$.

On sait alors que S_n suit la loi normale de moyenne $n\bar{x}$ et d'écart type $\sigma\sqrt{n}$.

D'où la fonction de répartition de T, donnée par :

$$\begin{cases} F(0) = P(N=0) \\ \forall x > 0, F(x) = P(N=0) + \sum_{n=1}^{\infty} P(N=n)F_n(x) \end{cases}$$

avec

$$F_n(x) = \Phi\left(\frac{\sigma\sqrt{n}x + n\bar{x}}{\sigma\sqrt{n}}\right)$$

où Φ est la fonction de répartition de la loi normale centrée réduite.

En modélisant la loi de N par une loi de Poisson comme plus haut, on obtient le graphe suivant :

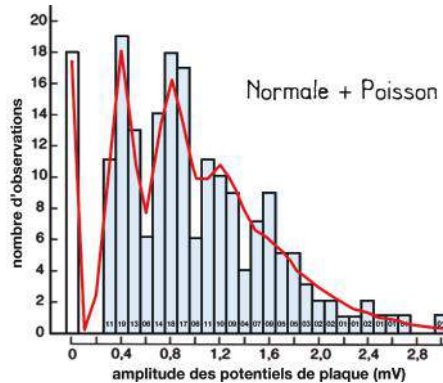


FIGURE 8 – Répartition (courbe) théorique sous (H) obtenue avec une loi Normale pour X et une loi de Poisson pour N.

On réalise alors un test statistique du χ^2 pour valider notre modèle.

$$\chi_c^2 = \sum \frac{(O_i - C_i)^2}{C_i} = 7,75.$$

Il y a 18 classes et on a estimé 3 paramètres, donc on obtient 14 degrés de liberté

Avec $\alpha = 0,05$ et $\nu = 14$, cela donne $\chi_{0,05}^2 = 23,7$.

Comme $\chi_c^2 < \chi_{0,05}^2$, l'hypothèse que N suit une loi de Poisson est acceptée au niveau 5%.

En guise de conclusion

Notre démarche a été progressive, dans le sens d'une amélioration de notre modèle.

Le premier modèle, discret, tente d'approcher à tâtons la loi de N. Les modèles suivants ont été motivés par la volonté d'approcher les résultats présentés dans la littérature.

Nous avons ensuite été chercher l'article original (il était temps !) de 1956 (I. A. Boyd and A.R. Martin – *J. Physiol.* (1956) 132, 74-91). Nous avons eu la satisfaction de retrouver la démarche Normale + Poisson développée ci-dessus. Au bilan, ce travail nous a semblé pédagogiquement intéressant pour les mathématiques par sa large couverture du programme. Pour l'enseignement de biologie, c'est le moyen de mener entièrement la construction d'un modèle par une démarche prédictive. Au delà, ce travail interdisciplinaire nous semble être un bon exemple à montrer aux élèves : il est toujours fructueux de combiner plusieurs approches et d'éviter le cloisonnement entre les disciplines. Et ce sujet montre bien que tel peut être le cas dans le monde de la recherche.