

Oscillation globale de canaux ioniques

G. Boedec¹, M. Jaeger¹, F. Homble² & M. Leonetti³

¹ MMPP, Aix-Marseille Université, UMR CNRS 6181

Technopôle de Château-Gombert, 13451 Marseille Cedex 20 France

² SFMB, Université Libre de Bruxelles, Campus Plaine, B-1050 Bruxelles Belgique

³ IRPHE, Aix-Marseille Université, UMR CNRS 6594

Technopôle de Château-Gombert, 13384 Marseille Cedex 20, France

gwenn.boedec@l3m.univ-mrs.fr

Résumé. Les membranes biologiques sont le siège de divers phénomènes spatiotemporels d'origine bioélectrique, de la propagation des arythmies cardiaques à l'apparition de structures stationnaires de courants transcellulaires plus ou moins stables. L'étude porte sur un modèle d'instabilité initialement proposé par le biologiste L. Jaffe et plus précisément sur la stabilité de la structure primaire. Notamment, un cycle hétérocline "tête de chat" est mis en évidence avec une pseudo-période qui croît avec le temps.

Abstract. At the cell or larger scale, numerous spatiotemporal phenomena on several time scale result from cellular electric activity due to the ionic transfer through membrane proteins and electrodiffusion in the bulk. We study the stability of primary structures induced by the instability of self-aggregation of channels proposed by L.F. Jaffe. The existence of modulated traveling waves (MTW) and heteroclinic cycle is established. Notably, the pseudo-period of AGH heteroclinic cycle increases with time as expected due to the time elapsed close to the fixed points.

1 Introduction et Modèle

De nombreuses cellules sont traversées par des courants transcellulaires quasistationnaires comparés aux échelles de temps impliquées dans le cadre des cellules excitables. Ce point s'explique très bien par les phénomènes mis en jeu, l'électrodiffusion dans les premiers et la propagation capacitive dans les seconds. Bien que très lentes, les structures primaires engendrées ne sont pas toujours stables : oscillation, labilité de l'axe... Ainsi, il est intéressant d'étudier toute la potentialité en termes de dynamique spatiotemporelle des modèles proposés dans la littérature. Ici, nous étudions la stabilité des structures primaires (agrégats de protéines) du modèle de L.F. Jaffe [1,2,3,4].

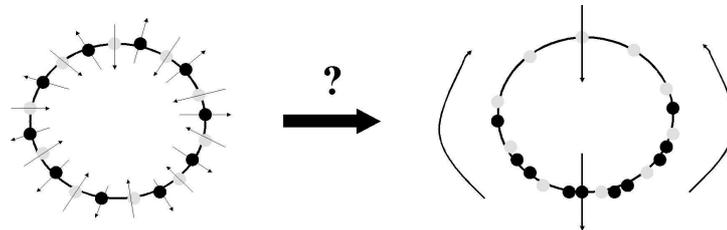


Fig. 1. Problématique du modèle de Jaffe. Le système considéré est une cellule circulaire de rayon R limitée par une membrane contenant deux types de protéines (ronds noir et gris clair) qui transfèrent des ions en sens contraire. Au repos, les courants produits se compensent localement, la distribution de protéines étant homogène. Si les protéines sont chargées, le couplage entre le champ électrique produit par ces protéines mobiles et leur mouvement électrophorétique peut induire sous certaines conditions leur auto-agrégation. La structure étudiée est donc une modulation de la densité de protéines membranaires accompagnée d'un champ électrique interne et externe.

L'une des grandeurs physiques essentielle est la différence de potentiels électriques à la membrane appelée aussi potentiel électrique membranaire V :

$$V = (\phi_i - \phi_e)_{memb} \quad (1)$$

où ϕ est le potentiel électrostatique (origine à l'infini). i, e désignent les compartiments intracellulaire et extracellulaire et $memb$ que la valeur est prise sur la membrane. V contrôle en partie le courant qui traverse la membrane. Le potentiel électrostatique satisfait alors l'équation de Laplace :

$$\Delta\phi_{i,e} = 0 \quad (2)$$

Les conditions limites associées se déduisent de la condition de continuité du courant électrique et de la condition de champ nul à l'infini :

$$\phi_{e,r \rightarrow \infty} \Rightarrow \mathbf{0} \quad (3)$$

$$I_m = \pm\sigma(\mathbf{n} \cdot \nabla\phi_{i,e})_{memb} + C_m \frac{\partial V}{\partial t}_{memb} \quad (4)$$

où \mathbf{n} est le vecteur unitaire normal à la surface membranaire tourné vers l'extérieur. σ désigne la conductivité du milieu. $+$ ($-$) pour la condition intérieure (extérieure). Rappelons que le cas d'ions diffusant de manière différente est beaucoup plus complexe et nécessite un modèle plus approprié.

$$I_m = I_p + GV + \Lambda n(V - E) \quad (5)$$

où I_p est le courant de pompe et G la conductance de l'ensemble des protéines immobiles (elle prend aussi en compte les fuites). Λ est la conductance d'un canal mobile tandis que E est la force électromotrice caractérisant l'ion transféré par ce type de canaux (ici, le calcium). Dans le cadre de ce modèle qui correspond à celui de Fromherz-Zimmerman hormis la géométrie, les canaux sont mobiles sous l'action d'un champ électrique :

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_p \nabla_s^2 n + \frac{eD_p}{k_B T} \nabla_s \cdot [n(z_{pi} \nabla_s \phi_i + z_{pe} \nabla_s \phi_e)] - \frac{n - \bar{n}}{\tau} \quad (6)$$

où D_p est le coefficient de diffusion latérale de la protéine membranaire considérée, $z_{pi,pe}$ ses valences interne et externe et ∇_s l'opérateur gradient surfacique. τ caractérise la cinétique de réaction du canal avec son environnement (cytosquelette par exemple) autour de sa densité moyenne \bar{n} . Dans tout le papier et les simulations numériques effectuées, $z_i - z_e = 3$.

Finalement, si V_0 est le potentiel au repos, les grandeurs adimensionnées sont $\tilde{n} = (n - \bar{n})/\bar{n}$, $\tilde{\phi}_i = (\phi_i - V_0)/(k_B T/e)$, $\tilde{\phi}_e = \phi_e/(k_B T/e)$, $r \rightarrow Rr$ et $t \rightarrow tR^2/D_p$. L'équation de continuité du courant et celle sur la densité de protéines se simplifient :

$$\frac{\partial \tilde{n}}{\partial t} = \partial_{\theta\theta} \tilde{n} + \partial_{\theta} [\tilde{n}(z_{pi} \partial_{\theta} \tilde{\phi}_i + z_{pe} \partial_{\theta} \tilde{\phi}_e)] - \beta \tilde{n} \quad (7)$$

$$-\partial_{r=1} \tilde{\phi}_{i,e} = A\tilde{V} + B\tilde{n} + C\tilde{V}\tilde{n} \quad (8)$$

où $A = (R/\sigma)(G + \Lambda\bar{n})$, $B = -(R/\sigma)G(eV_0/k_B T)$, $C = (R/\sigma)\Lambda\bar{n}$ et $\beta = R^2/(\tau D_p)$.

2 MTW et Cycle hétérocline

2.1 Résolution numérique

L'équation de Laplace pour les potentiels électriques interne et externe se décompose en série de Fourier. La condition de continuité du courant à la membrane permet de calculer les potentiels électriques en fonction de la densité de protéines. En introduisant cette relation dans l'équation d'électrodifusion, on obtient donc une équation non-linéaire pour l'évolution de la densité. Cette équation est résolue

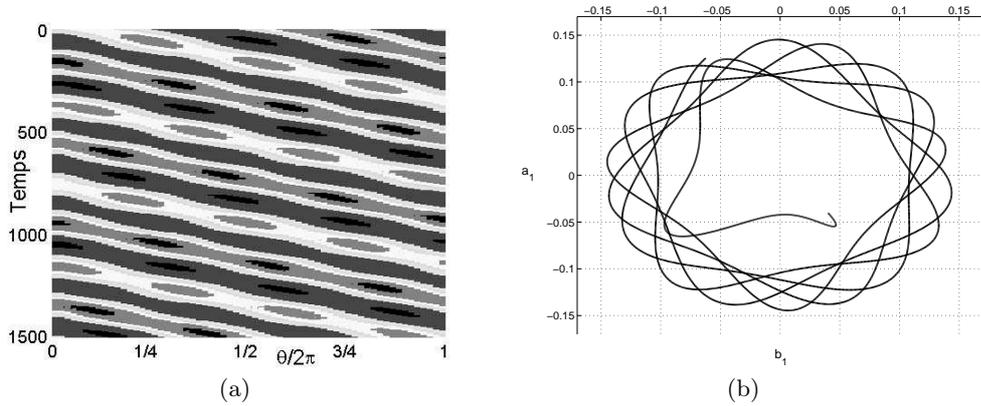


Fig. 2. Modulation de l'instabilité de brisure de parité ou MTW pour Modulated Traveling Wave. Le diagramme spatiotemporel (a) montre l'amplitude de la densité de protéines (intensité de gris) à la membrane (position définie par l'angle polaire θ). Sur la figure (b), est tracé le portrait de phase. a_1 et b_1 sont les coefficients de Fourier réels du mode 1 de la densité de protéines membranaires. En absence de modulation, la trajectoire serait un cercle. Les valeurs des paramètres adimensionnés sont : $A = 0,2$, $B = 1,048$, $C = 0,1$ et $\beta = 1,241$.

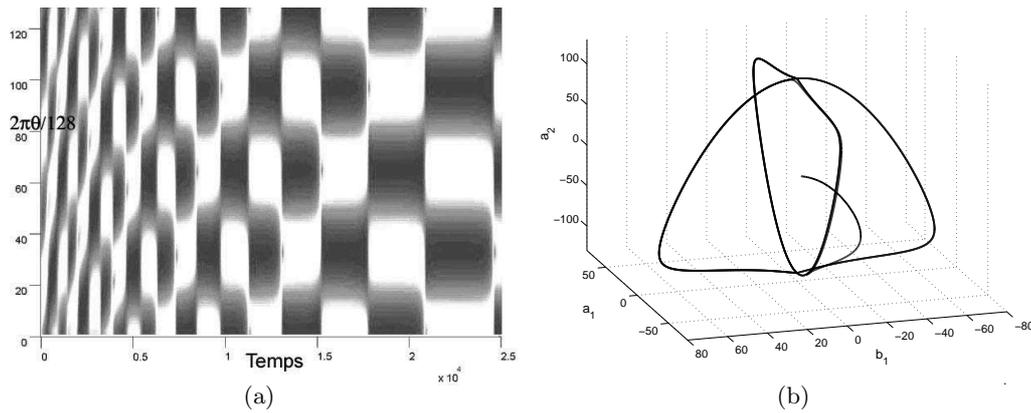


Fig. 3. AGH Oscillation ou boucle hétérocline de la densité de protéines membranaires. Figure 1 – a : les valeurs non usuelles des paramètres – $A = 2$, $B = 2,15$, $C = 1$ et $\beta = 0,25$ – sont ici choisies afin de mettre en exergue plusieurs phénomènes sur le même diagramme spatiotemporel : l'émergence d'une MTW, la transition vers un cycle hétérocline de type AGH (Armbruster, Guckenheimer et Holmes) en "tête de chat" et enfin, l'augmentation de la pseudo-période avec le temps. Figure 1 – b : portrait de phase en "tête de chat". Les deux points fixes instables sur l'axe $a_1 = b_1 = 0$ sont les deux modes purs $m = 2$, l'un étant obtenu par la rotation de l'autre de $\pi/2$. Voir le texte pour plus de détails.

numériquement par une méthode spectrale (Fourier-Galerkin). Le schéma temporel utilisé est un schéma de Runge-Kutta-Crank-Nicholson d'ordre 2, qui permet un traitement implicite des termes linéaires et un traitement explicite des termes non-linéaires. Un pas de temps adaptatif est utilisé avec ce schéma, ce qui permet un contrôle de la convergence des solutions à chaque itération temporelle. Pour une zone à proximité du point de codimension 2, l'utilisation de 128 modes est suffisante pour représenter correctement les solutions. Certaines zones du diagramme de phase correspondent à des cas où les protéines s'agrègent sur une longueur caractéristique petite devant le rayon de la cellule. La méthode de résolution utilisée ici n'est plus la mieux adaptée, car elle nécessite alors l'utilisation de nombreux modes (> 2048).

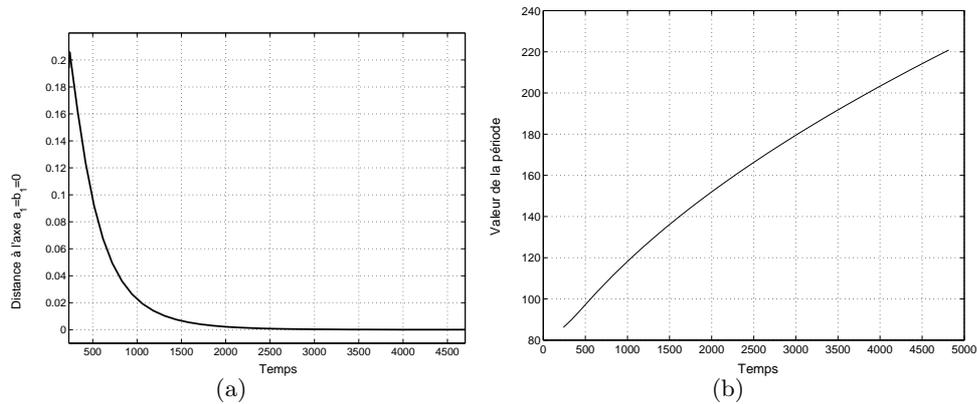


Fig. 4. Pseudo-période du cycle hétérocline AGH. Comme représenté sur le diagramme spatiotemporel précédent, l'oscillation se compose de longues phases pendant lesquelles un mode 2 persiste (deux pics de densité de protéines membranaires). Puis, les deux pics fusionnent rapidement pour former un quasi mode mixte MM qui se restabilise rapidement en mode 2. Figure 1 – a : En absence de bruit, la trajectoire se rapproche de plus en plus de l'axe $a_1 = b_1 = 0$. Comme mesuré dans le $b_1 = a_1$, la distance à l'axe diminue avec le temps. Figure 1 – b : le système est donc de plus en plus ralenti au voisinage des points fixes. L'évolution n'est donc pas à strictement parler périodique. Toutefois, il est aisé de définir une pseudo-période par la suite des événements : fusion de deux pics, court mode quasi- $(m = 1)$, phase longue de persistance du mode 2 et ainsi de suite. En absence de bruit, le pic qui résulte de la fusion de deux pics (quasi- $(m = 1)$) tourne dans un sens bien défini. Voir sur la figure précédente l'évolution de ce pic.

2.2 Résultats

Afin de montrer les résultats de manière synthétique, nous ne présentons pas ici la brisure de parité exposée par ailleurs [8] et les ondes stationnaires (respiration) observées. Deux phénomènes sont succinctement présentés sur les figures avec des légendes assez longues. Une zone de l'espace des phases est constituée par l'existence d'une instabilité (MTW) de modulation de l'instabilité de brisure de parité. Plus intéressant, est l'apparition d'une oscillation globale qui résulte de l'existence d'un cycle hétérocline en forme de "double tête de chat" qui a de fortes similitudes avec le cycle hétérocline décrit par Armbruster, Guckenheimer et Holmes [5,6,7]. Nous avons mis en évidence les deux caractéristiques de ce cycle : passage au plus près des points fixes instables (mode pur $m=2$) et accroissement de la pseudo-période d'oscillation.

Références

1. K.R. ROBINSON *et al.*, Symmetry breaking in the zygotes of the fucoid algae : controverses and recent progress, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **44**, 101-125 (1999).
2. L. F. JAFFE, Electrophoresis along cell membranes, *Nature*, 600-602 (1977).
3. R. LARTER AND P. ORTOLEVA, A study of instability to electrical symmetry breaking in unicellular systems, *Journal of Theoretical Biology*, **96**, 175-200 (1982).
4. M. LEONETTI AND E. DUBOIS-VIOLETTE, *Physical Review E*, **56**, 4521 (1987).
5. D. ARMBRUSTER, J. GUCKENHEIMER, P. HOLMES, Heteroclinic cycles and modulated traveling waves in systems with $O(2)$ -symmetry, *Physica D*, **29**, 257-282 (1988).
6. J. PORTER, E. KNOBLOCH, New type of complex dynamics in the 1 :2 spatial resonance, *Physica D*, **29**, 257-282 (1988).
7. T.R. SMITH, J. MOEHLIS AND P. HOLMES, Heteroclinic cycles and periodic orbits for the $O(2)$ -equivariant 0 :1 :2 mode interaction, *Physica D*, **211**, 347-376 (2005).
8. M. LEONETTI, J. NUEBLER AND F. HOMBLE, Parity-breaking bifurcation and global oscillation in patterns of ion channels, *Physical Review Letters*, **96**, 218101 (2006).