ENS Master MVA / Paris 6 Master Mathbio 2014-2015
O. Faugeras
E. Tanré
R. Veltz

Examen - Méthodes Mathématiques en Neuroscience
17 décembre 2014

Nous nous plaçons sur un espace de probabilité complet $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{F}, \mathbb{P})$. La filtration $\mathbb{F} \equiv (\mathcal{F}_t)_{t\geq 0}$ satisfait les "conditions habituelles" (continuité à droite de la filtration et complétude de $\mathcal{F}_0$).

1. Le sujet est composé de deux parties globalement indépendantes.
2. Les questions un peu moins faciles sont indiquées par une étoile.

1 Neurones à seuil

Nous utilisons dans cette première partie des modèles stochastiques simplifiés d'évolution du potentiel de membrane $(V_t)_{t\geq 0}$ des neurones pour lesquels les instants de décharge correspondent à des premiers temps de passage de V au-dessus d'un seuil (fixe ou d'une fonction g dépendant du temps). L'objet de cette première partie consiste à étudier des propriétés de la transformée de Laplace de ces premiers temps de passage.

1.1 Questions préliminaires

Nous rappelons que la transformée de Laplace d'une variable aléatoire positive τ

$$\lambda \to \Psi_\tau(\lambda) := \mathbb{E}\left[\exp(-\lambda\tau)\right]$$

caractérise la loi de τ.

1. Donner le sens de variation de Ψ_τ. A quelle condition la dérivée en $\lambda = 0$ de la fonction Ψ_τ est-elle finie ? Donner alors sa valeur.

Proof. Ψ_τ est décroissante.

$$0 \leq \frac{1 - \exp(-\lambda\tau)}{\lambda} \leq \tau$$

Si $\mathbb{E}\tau < \infty$, le théorème de convergence dominée nous donne $\Psi'_\tau(0) = -\mathbb{E}(\tau)$. □

Soit $(X_t)_{t\geq 0}$ la solution de l'équation différentielle stochastique uni-dimensionnelle

$$dX_t = b(X_t)dt + \sigma(X_t)dW_t. \tag{1}$$

On note $\mathbb{P}^x$ la mesure de probabilité lorsque la condition initiale est déterministe égale à x et $\mathbb{E}^x$ l'espérance associée. On rappelle que le générateur infinitésimal associé à un processus de Markov (Y_t) à valeur dans E est défini par, pour toute fonction ϕ dans le domaine de l'opérateur,

$$\begin{aligned} L\phi : E &\longrightarrow \mathbb{R} \\ x &\longrightarrow L\phi(x) = \lim_{t\mapsto 0} \frac{\mathbb{E}^x \phi(X_t) - \phi(x)}{t}. \end{aligned}$$

2. Donner le générateur infinitésimal L associé au processus de Markov $(X_t, t \geq 0)$, solution de l'EDS (1)

Proof. (cours) La formule d'Itô donne pour toute fonction ϕ de classe C^2:

$$L\phi(x) = b(x)\phi'(x) + \frac{\sigma^2}{2}\phi''(x).$$

□

1.2 Transformée de Laplace du premier temps de passage d'une diffusion au-dessus d'une courbe

On se donne une fonction g définie sur $\mathbb{R}^+$ et à valeurs réelles. On admet que pour tout $\lambda > 0$, l'équation

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} u_\lambda(t,x) + Lu_\lambda(t,x) & = \lambda u_\lambda(t,x) \quad \forall x < g(t) \\ u_\lambda(t, g(t)) & = 1 \\ \lim_{x=-\infty} u_\lambda(t,x) & = 0 \end{cases} \tag{2}$$

possède une unique solution u_λ, qui est régulière. On note τ le premier temps de passage de la diffusion X au-dessus de la frontière g.

(*)3. Montrer que pour tout $x < g(0)$, on a la représentation probabiliste suivante de la solution de (2) $u_\lambda(0,x) = \mathbb{E}^x \left[\exp(-\lambda\tau)\mathbf{1}_{\{\tau<\infty\}}\right]$

Proof. On applique la formule d'Itô à $t \to \exp(-\lambda t)u_\lambda(t, X_t)$.

$$\begin{aligned} \exp(-\lambda t)u_\lambda(t,X_t) = u_\lambda(0,x) &+ \int_0^t -\lambda \exp(-\lambda s) u_\lambda(s,X_s)ds + \int_0^t \exp(-\lambda s)\frac{\partial u_\lambda}{\partial t}(s,X_s)ds \\ &+ \int_0^t \exp(-\lambda s) Lu_\lambda(s,X_s)ds + \int_0^t \exp(-\lambda s)\frac{\partial u_\lambda}{\partial x}(s,X_s)\sigma(X_s)dW_s. \end{aligned}$$

La fonction u_λ est solution de (2) donc

$$\exp(-\lambda t)u_\lambda(t,X_t) = u_\lambda(0,x) + \int_0^t \exp(-\lambda s)\frac{\partial u_\lambda}{\partial x}(s,X_s)\sigma(X_s)dW_s.$$

On pose $\tau_k = \tau \wedge k \wedge \inf\{t \geq 0, X_t < -k\}$.

$$\begin{aligned} u(t,x) &= \mathbb{E}\left[\exp(-\lambda\tau^k)u_\lambda(\tau_k, X_{\tau_k})\right] \\ &= \mathbb{E}\left[\exp(-\lambda\tau)\mathbf{1}_{\{\tau_k=\tau\}}\right] + \exp(-\lambda k)\mathbb{P}(\tau_k = k) + \mathbb{E}\left[\exp(-\lambda\tau_k)u_\lambda(\tau_k,-k)\mathbf{1}_{\{X_{\tau_k}=-k\}}\right] \end{aligned}$$

Passage à la limite $k \to \infty$ (pour le dernier terme, séparer τ_k dans un compact, on utilise $\lim_{-\infty} u(t,x) = 0$ et τ_k grand...)

$$u_\lambda(0,x) = \mathbb{E}\left[\exp(-\lambda\tau)\mathbf{1}_{\{\tau<\infty\}}\right]$$

□

Application au premier temps de passage du mouvement brownien au-dessus d'un seuil fixe S.

4. Résoudre explicitement

$$\begin{cases} \frac{1}{2}u_\lambda''(x) & = \lambda u_\lambda(x) \quad \forall x < S \\ u_\lambda(S) & = 1 \\ \lim\limits_{x=-\infty} u_\lambda(x) & = 0. \end{cases} \tag{3}$$

Retrouver ainsi la loi du premier temps d'atteinte du niveau constant S par un mouvement brownien standard.

Proof.

$$u_\lambda(x) = \exp\left(-\sqrt{2\lambda}(S-x)\right)$$

□

1.3 Pont brownien

On considère toujours pour cette question un mouvement brownien unidimensionnelle $(W_s, s \geq 0)$ partant de $x < S$ et l'on est intéressé par le premier temps de passage τ^S de W au-dessus du seuil fixe S mais on connait désormais pour la valeur terminale $W_t = y$ (i.e. on considère un **pont brownien**).

(*)5. En appliquant le principe de symétrie, donnez $\mathbb{P}(\tau^S \leq t | W_t = y)$

Proof.

- Si $y \geq S$, $\mathbb{P}(\tau^S \leq t | W_t = y) = 1$
- Si $y < S$, on note $M_t^* := \sup_{[0,t]} W_s$. On a $\{M_t^* \geq S\} = \{T^S \leq t\}$. Le principe de symétrie donne :

$$\mathbb{P}^x(M_t^* > S, W_t = y) = \mathbb{P}^x(M_t^* > S, W_t = 2S - y) = \mathbb{P}^x(W_t = 2S - y)$$

$$\begin{aligned} \mathbb{P}^x(M_t^* > S | W_t = y) &= \frac{\mathbb{P}^x(M_t^* > S, W_t = y)}{\mathbb{P}^x(W_t = y)} = \frac{\mathbb{P}^x(W_t = 2S - y)}{\mathbb{P}^x(W_t = y)} \\ &= \exp\left(-\frac{(2S-y-x)^2}{2t} + \frac{(y-x)^2}{2t}\right) \\ &= \exp\left(-\frac{2(S-y)(S-x)}{t}\right) \end{aligned}$$

□

1.4 Discrétisation

On s'intéresse ici de nouveau au premier temps de passage τ d'une diffusion X solution de (1) au-dessus d'une courbe déterministe g

$$\tau := \inf\{t \geq 0, X_t \geq g(t)\}.$$

En général, on ne peut pas connaitre explicitement la loi de τ (i.e. on ne sait pas résoudre les équations (2) satisfaites par la transformée de Laplace ou on ne sait pas inverser la transformée de Laplace). On a donc besoin d'approcher numériquement (par la simulation) la loi de τ. Pour cela, on se donne un pas de temps $\delta > 0$ et on cherche à simuler une approximation $\tilde{X}^{(\delta)}$ de X aux instants $k\delta$.

6. Rappeler un schéma de simulation de $\tilde{X}^{(\delta)}$.

Proof. Schéma d'Euler explicite

$$\tilde{X}^{(\delta)}_{(k+1)\delta} = \tilde{X}^{(\delta)}_{k\delta} + \delta b(\tilde{X}^{(\delta)}_{k\delta}) + \sqrt{\delta}\sigma(\tilde{X}^{(\delta)}_{k\delta})G^{(k+1)},$$

où $G^{(k)}$ est une suite i.i.d. de variables aléatoires gaussiennes centrées réduites. □

Une première approximation du temps de passage τ est

$$\tilde{\tau}^{(\delta)} := \inf\{k\delta, \quad \tilde{X}^{(\delta)}_{k\delta} > g(k\delta)\}.$$

7. En supposant que l'on sait simuler la loi exacte de X_t, i.e. pour tout k, $\mathcal{L}(X_{k\delta}) = \mathcal{L}(\tilde{X}^{(\delta)}_{k\delta})$, que peut-on dire du signe de $\tilde{\tau}^{(\delta)} - \tau$

Proof.

$$\tilde{\tau}^{(\delta)} - \tau \geq 0.$$

□

On se place dans un cas simple pour lequel le premier temps de sortie du domaine est d'espérance finie. Prenons par exemple,, $\tau := \inf\{t > 0, W_t \notin [-1, 1]\}$.

8a. Que pouvez-vous dire de la suite $(\tilde{W}^{(\delta)}_{k\delta})^2 - k\delta$? Du processus $(W_t^2 - t, \quad t \geq 0)$?

Proof. Martingale. □

Nous admettons dans ce problème que $\mathbb{E}\tau < \infty$ et $\mathbb{E}(\tilde{\tau}^{(\delta)}) < \infty$. L'application du théorème d'arrêt est ainsi justifiée.

8b. Montrer que $\mathbb{E}(\tilde{\tau}^{(\delta)} - \tau) \geq \mathbb{E}(\tilde{W}^{(\delta)}_{\tilde{\tau}^{(\delta)}})^2 - 1$.

(*)8c. Montrer finalement que $\mathbb{E}(\tilde{\tau}^{(\delta)} - \tau) \geq \mathbb{E}(|\tilde{W}^{(\delta)}_{\tilde{\tau}^{(\delta)}}| - |\tilde{W}^{(\delta)}_{\tilde{\tau}^{(\delta)}-\delta}|)$ puis conclure sur une minoration de l'erreur commise $\mathbb{E}(\tilde{\tau}^{(\delta)} - \tau)$

9. En utilisant la question 5., proposer un algorithme d'approximation de τ plus performant que $\tilde{\tau}^{(\delta)}$.

1.5 Processus de Poisson

On suppose dans cette partie que le potentiel de membrane reçoit des impulsions données par un processus de Poisson d'intensité $\varphi(t)$.

10. Nous supposons que φ est majorée par K. Donner un schéma explicite de simulation du processus de Poisson.

Proof. C'est du cours.

- On simule s_1, ..., s_n, ... de loi exponentielle de paramètre K.

- On pose $t_k = s_1 + \cdots + s_k$.
- On garde chaque instant t_k avec probabilité $\varphi(t_k)/K$.

□

Nous considérons le potentiel de membrane V_t constant entre les instants $t_1, \cdots, t_n, \cdots$ chargés par le processus de Poisson. A ces instants, $V_{t_k} - V_{t_k-} = \alpha$.

11. Donner le générateur infinitésimal de V. Notons que lorsque le taux φ n'est pas constant, le générateur infinitésimal dépend de l'instant t

$$L^t\phi(x) = \lim_{s\to 0} \frac{\mathbb{E}^{t,x}\phi(V_{t+s}) - \phi(x)}{s}$$

Proof.

$$L^t\phi(x) = g(t)(\phi(x+\alpha) - \phi(x))$$

□

2 Système hybride

Dans ce modèle, le potentiel de membrane V_t d'un neurone évolue suivant la dynamique

$$C\frac{dV_t}{dt} = F(V_t, n_t) = \frac{n_t}{N} f(V_t) - g(V_t),$$

où $f(v) = g_{Na}(V_{Na} - v)$ représente les courants des canaux sodiques, $g(v) = -g_{eff}[V_{eff} - v] - I$ représente la somme des courants de fuite et du courant extérieur I. Enfin, n_t est le nombre de canaux sodiques ouverts, N étant le nombre total de canaux.

Chaque canal est modélisé par une chaine de Markov à deux états (ouvert et fermé) et les taux de sauts d'un état à l'autre dépendent du potentiel de membrane V_t

- un canal passe de l'état fermé à l'état ouvert avec taux $\alpha(V_t)$;
- un canal passe de l'état ouvert à l'état fermé avec taux $\beta(V_t)$.

2.1 Étude des canaux ioniques

La dynamique du potentiel de membrane étant beaucoup plus lente que celle des canaux ioniques, nous supposons dans un premier temps que V_t est constant pour étudier le comportement de la population de N canaux ioniques.

Pour les questions 12, 13 et 14, nous supposons d'abord $V_t \equiv V$ constant.

12. On suppose les fonctions α et β bornées. On considère un petit intervalle de temps δt, évaluer la probabilité

a) qu'au moins un des canaux change d'état pendant un intervalle de temps $[t, t+\delta t]$;

b) qu'au moins deux canaux changent d'état pendant un intervalle de temps $[t, t+\delta t]$.

Proof.

$$1 - \exp(-((N-n_t)\alpha(V) + n_t\beta(V))\delta t) \sim ((N-n_t)\alpha(V) + n_t\beta(V))\delta t$$

$$1-(1+((N-n_t)\alpha(V)+n_t\beta(V))\delta t)\exp(-((N-n_t)\alpha(V)+n_t\beta(V))\delta t)=O((\delta t)^2)$$

□

13. Donner le générateur infinitésimal de la chaine n_t.

Proof. OK. □

14. Quelle est la distribution invariante $\rho(v,n)$ de cette chaine ? Donner sa moyenne.

Proof.

$$\rho(v,n)=\frac{N!}{(N-n)!n!}a(V)^n b(V)^{N-n},\quad a(V)=\frac{\alpha(V)}{\alpha(V)+\beta(V)}, b(V)=\frac{\beta(V)}{\alpha(V)+\beta(V)}$$

Moyenne :

$$<n>=Na(V).$$

□

2.2 Potentiel V dépendant du temps

On admet l'existence du couple (V_t,n_t). On note $p(v,n,t)$ la distribution du couple (V_t,n_t) à l'instant t, i.e

$$p(v,n,t)dv:=\mathbb{P}\left(V_t\in[v,v+\delta v],n_t=n\right),\quad \forall n\in\mathbb{N},y\in\mathbb{R}.$$

(*)15.a Montrer que p est solution de l'équation de Fokker-Planck:

$$\frac{\partial p(v,n,t)}{\partial t}=-\frac{\partial}{\partial v}\left[F(v,n)p(v,n,t)\right]+\sum_m A(n,m;v)p(v,m,t)$$

Expliciter la matrice (tri-diagonale) $A(n,m;v)$.

15.b Montrer que $\sum_n A(n,m;v)=0$ et $\sum_m A(n,m;v)\rho(v,m)=0$.

Proof.

$$\begin{aligned}A(n,n-1,v)&=(N-(n-1))\alpha(V)(=w_+(v,n-1))\\A(n,n,v)&=-w_+(v,n-1)-w_-(v,n+1)\\A(n,n+1,v)&=(N-(n+1))\beta(V)(=w_-(v,n+1))\end{aligned}$$

□

Expérimentalement, on trouve que les constantes de temps pour la cinétique des canaux sont de l'ordre de $100\mu s-1ms$ alors que les constantes de temps associées à la membrane cellulaire sont de l'ordre de $1-10ms$. On divise donc les taux par $\epsilon\approx 0.1$: $\alpha,\beta\to\alpha/\epsilon,\beta/\epsilon$. L'équation précédente devient

$$\frac{\partial p(v,n,t)}{\partial t}=-\frac{\partial}{\partial v}\left[F(v,n)p(v,n,t)\right]+\frac{1}{\epsilon}\sum_m A(n,m;v)p(v,m,t)\tag{4}$$

(*)16. On cherche des solutions de la forme $p(v,n,t)=C(v,t)\rho(v,n)+\epsilon w(v,n,t)$. Montrer que

$$\frac{\partial}{\partial t}C(v,t)=-\frac{\partial}{\partial v}\left[\bar{F}(v)C(v,t)\right]\ \text{où}\ \bar{F}(v)=\sum_n F(v,n)\rho(v,n)$$

Proof.

$$\rho(v,n)\frac{\partial}{\partial t}C(v,t)+\epsilon\frac{\partial}{\partial t}w(v,n,t)=-\frac{\partial}{\partial v}\left[F(v,n)\rho(v,n)C(v,t)\right]-\epsilon\frac{\partial}{\partial v}\left[F(v,n)w(v,n,t)\right]$$
$$+\frac{1}{\epsilon}C(v,t)\sum_m A(n,m;v)\rho(v,m)+\sum_m A(n,m;v)w(v,m,t).$$

Le troisième terme du membre de droite est nul (ρ est mesure invariante, voir question 16b)

On somme sur n et on utilise :

- $\sum_n \rho(v,n)=1$ (ρ est une mesure de proba)
- $\sum_n A(n,m;v)=0$ (16 b.)

On obtient finalement le résultat en ne gardant que les termes d'ordre 0 en ϵ. □