

**Faculté des Sciences Exactes et d'Informatique**  
**Département de Mathématiques et Informatique**  
**Filière : Mathématiques**

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES  
Pour l'Obtention du Diplôme de Master en Mathématiques

Option : Modélisation, Contrôle et Optimisation

Présenté par :

**OULD KHETTAB Mohamed**

THEME :

**Analyse Mathématique d'un Modèle Couplé EDP/EDO avec des  
Conditions aux Limites de type Robin.**

Soutenu le : Juin 2021

Devant le jury composé de :

DJILALI Laïd	M.C.B	Université de Mostaganem	Président
HAOUA Rabah	M.C.B	Université de Mostaganem	Examineur
MENAD Abdallah	M.C.A	Université de Mostaganem	Encadreur

Année Universitaire : 2020-2021

# Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Allah, le clément et le miséricordieux de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à remercier Monsieur **A. MENAD** l'encadreur de ce mémoire, pour m'avoir accueilli, encadré tout au long de ce travail. J'ai beaucoup apprécié son soutien et sa rigueur scientifique tout au long de la durée de ce travail.

Je voudrais exprimer mes vifs remerciements à Monsieur maître de conférence **L. DJILALI** pour l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury, ainsi que pour les orientations et les conseils qu'il a su me prodiguer durant toute la période de la recherche.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur **R. HAOUA** pour l'honneur qu'il a bien voulu me faire en acceptant d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont également à tous ceux et celles qui de près ou de loin m'ont apporté aide et encouragement. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Enfin, je remercie chaleureusement mon père et ma mère pour l'attention, le soutien et la confiance qu'ils m'ont donné au cours de ces longues années. Un grand merci à toutes ma familles et tous mes amis.

Je voudrais ici exprimer ma reconnaissance envers les personnes qui m'ont aidé et soutenu durant la période du mémoire. Je tiens à remercier pour cela les collègues et les amis croisés au cours de ces années ; je m'excuse de ne pouvoir les citer tous ici.

## Résumé

Dans ce travail nous analysons l'effet des conditions aux limites de Robin dans un modèle pour un gonflement des mitochondries dans un organisme vivant. C'est un modèle couplé **EDP** / **EDO** pour les variables dépendantes de la contraction des ions calcium et trois fractions de mitochondries qui se distinguent par leur état d'activité de gonflement. Le modèle suppose que la frontière est une 'membrane' perméable, à travers laquelle les ions calcium peuvent à la fois entrer ou sortir de la cellule.

Sous des hypothèses biologiquement pertinentes sur les données, nous montrons la bonne pose des solutions du modèle et étudions le comportement asymptotique de ses solutions.

Nous augmentons l'analyse du modèle avec des simulations informatiques qui illustrent les résultats théoriquement obtenus.

# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>2</b>
<b>1 Notions et Rappels</b>	<b>4</b>
1.1 Equation différentielle ordinaire . . . . .	4
1.2 Equation différentielle partielle . . . . .	4
1.2.1 Classification des EDP linéaires . . . . .	4
1.3 Gradient d'une fonction : . . . . .	5
1.4 Convergence d'une suite de fonctions : . . . . .	6
1.5 Conditions aux limites . . . . .	7
1.6 Théorème la convergence dominée . . . . .	7
1.7 Fonctions convexes . . . . .	7
1.8 Inégalité de Gronwall (Forme différentielle) . . . . .	8
1.9 Opérateur adjoint et Opérateur auto-adjoint . . . . .	8
1.10 Fonctions localement intégrables . . . . .	8
1.11 Espaces $L^p(\Omega)$ et $L^p_{loc}(\Omega)$ . . . . .	8
1.12 Les espaces de Hölder . . . . .	9
<b>2 Etude d'un modèle mathématique couplé EDP-EDO</b>	<b>10</b>
2.1 Introduction . . . . .	10
2.2 Fonction du modèle $f$ . . . . .	12
2.3 Fonction du modèle $g$ . . . . .	13
2.4 Évolution du calcium. . . . .	13
2.5 Le comportement asymptotique des solutions . . . . .	15
2.6 Convergence uniforme de $u$ . . . . .	18
2.6.1 Limite de $\ \nabla N_2(t)\ _{L^2}$ . . . . .	20
2.7 Gonflement partiel et gonflement complet . . . . .	22
2.7.1 Gonflement partiel . . . . .	23
2.7.2 Gonflement complet . . . . .	24
<b>3 Simulations numériques</b>	<b>27</b>
3.1 Simulations numériques. . . . .	27
3.2 Conclusion. . . . .	36
<b>Conclusion</b>	<b>38</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>39</b>

# Introduction

La fonction principale des mitochondries est de produire de l'**ATP** comme source d'énergie chimique pour de nombreuses cellules. Cependant, ces organites enfermés à double membrane jouent également un rôle important dans la mort cellulaire par leur capacité à déclencher l'apoptose. L'un des facteurs clés de ce processus est la perméabilisation de la membrane mitochondriale interne, entraînant le gonflement de la matrice mitochondriale.

La transition de la perméabilité mitochondriale est effectuée par l'ouverture d'un pore dans la membrane interne, qui se produit dans des conditions pathologiques telles que des concentrations élevées de  $Ca^{2+}$ . La perméabilité accrue conduit à un afflux osmotique de solutés et d'eau dans la matrice mitochondriale, qui à son tour provoque un gonflement. Ce processus aboutit à la rupture de la membrane externe. La rupture de la membrane externe est un événement critique, car l'apoptose est déclenchée de manière irréversible par la libération de plusieurs facteurs proapoptotiques de l'espace intermembranaire [8].

Les mitochondries intactes stockent le calcium dans leur matrice. Si un gonflement est induit, ce calcium stocké est en outre libéré [8] et les mitochondries restantes sont confrontées à une charge de calcium encore plus élevée, conduisant à une accélération du processus.

Le gonflement peut être induit par le  $Ca^{2+}$  et il peut être mesuré sur la base de la diffusion de la lumière. Alors que les mitochondries intactes présentent des valeurs de diffusion de la lumière élevées, plus les mitochondries sont gonflées, moins la lumière est déviée. L'augmentation de volume se traduit indirectement par une densité optique décroissante. On montre que cette relation est linéaire [7],[11].

Bien que le processus de gonflement mitochondrial induit par le calcium soit étudié depuis plus de 30 ans, la modélisation mathématique n'a commencé que récemment. À ce stade, il existe deux approches conceptuellement différentes : des modèles à l'échelle microscopique se concentrant sur une description détaillée de tous les processus biochimiques dans une seule mitochondrie, et des modèles à l'échelle macroscopique qui visent à décrire le gonflement de toute une population de mitochondries [7].

Les modèles de gonflement mitochondrial existants se concentrent uniquement sur l'évolution temporelle mais ne tiennent pas compte des effets spatiaux, travaillant avec des valeurs moyennées spatialement à la place, cf. [7] et les références qui y figurent. Cependant, des preuves expérimentales suggèrent que l'hétérogénéité spatiale pourrait ne pas être négligeable. La même quantité de  $Ca^{2+}$  ajoutée à différentes concentrations peut conduire à des formes différentes des courbes de gonflement correspondantes, qui ne peuvent être retracées qu'aux différentes distributions de calcium. Évidemment, cela implique l'influence des effets spatiaux.

La dépendance aux processus locaux devient particulièrement importante lorsque l'on pense au gonflement mitochondrial qui se produit. Il existe deux mécanismes qui conduisent à une augmentation intracellulaire de  $Ca^{2+}$  [12] : la libération interne du réticulum endoplasmique et l'afflux externe de calcium du milieu extracellulaire. Les deux sources de calcium sont très localisées.

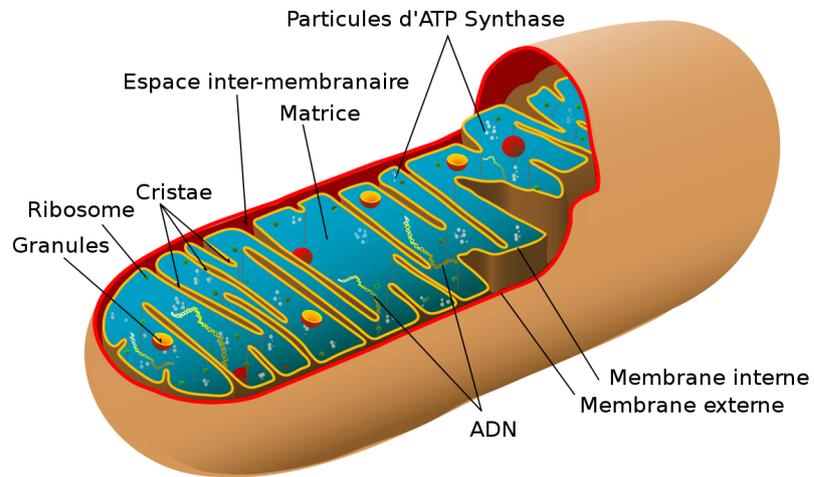
Ce mémoire est organisé comme suit :

**Le premier chapitre** est consacré à des rappels d'usage sur les outils mathématiques utilisés dans ce mémoire.

**Dans le deuxième chapitre**, on étudie un modèle mathématique couplé **EDP / EDO** pour les variables dépendantes de la contraction des ions calcium et trois fractions de mito-

chondries qui se distinguent par leur état d'activité de gonflement

**Au troisième chapitre**, on termine par une simulation numérique où on peut appliquer les résultats obtenus.



# Chapitre 1

## Notions et Rappels

### 1.1 Equation différentielle ordinaire

**Définition 1.1** Une équation différentielle ordinaire, d'ordre  $n$  est une relation entre la variable réelle  $t$  et ses dérivées  $\frac{\partial x}{\partial t}, \frac{\partial^2 x}{\partial t^2}, \dots, \frac{\partial^{(n)} x}{\partial t^{(n)}}$  au point  $t$  définie par

$$F\left(t, x, \frac{\partial x}{\partial t}, \frac{\partial^2 x}{\partial t^2}, \dots, \frac{\partial^{(n)} x}{\partial t^{(n)}}\right) = 0, \quad (1.1)$$

et on la note EDO.

### 1.2 Equation différentielle partielle

1. Une EDP (équation aux dérivées partielles) est une équation dans laquelle on figure une fonction  $f$  de plusieurs variables indépendantes  $x_1, \dots, x_n$  et des dérivées partielles de  $f$  par rapport à ses variables.

$$F(x_1, \dots, x_n, f, \frac{\partial f}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial f}{\partial x_n}) = 0. \quad (1.2)$$

2. Une telle équation est dite d'ordre  $m$  quand elle contient au moins une dérivé d'ordre  $m$  sans en contenir d'autres d'ordre supérieur.
3. Toute fonction qui satisfait identiquement cette équation  $u = f(x_1, \dots, x_n)$  appelée solution de (1.2).

#### 1.2.1 Classification des EDP linéaires

##### a EDP linéaires du 1<sup>er</sup> ordre

**Définition 1.2** Une EDP linéaire du 1<sup>er</sup> ordre, la fonction d'inconnu  $u : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ , est de la forme suivante :

$$A(x, y) \frac{\partial u}{\partial x} + B(x, y) \frac{\partial u}{\partial y} + C(x, y)u = D(x, y),$$

où  $A, B$  et  $C$  sont des fonctions de  $\mathbb{R}^2$  dans  $\mathbb{R}$ .

## b EDP linéaires du 2<sup>ème</sup> ordre, à coefficients constants

**Définition 1.3** Une EDP linéaire du 2<sup>ème</sup> ordre à coefficients constants, est de la forme suivante :

$$A \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + B \frac{\partial u^2}{\partial y \partial x} + C \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + D \frac{\partial u}{\partial x} + E \frac{\partial u}{\partial y} + Fu + G = 0. \quad (1.3)$$

**Remarque 1.1** Le type de l'EDP (1.3) dépend du signe de  $B^2 - 4AC$ .

- a) Si  $B^2 - 4AC > 0$ , alors l'EDP est dite **hyperbolique**.
- b) Si  $B^2 - 4AC = 0$ , alors l'EDP est dite **parabolique**.
- c) Si  $B^2 - 4AC < 0$ , alors l'EDP est dite **elliptique**.

## 1.3 Gradient d'une fonction :

**Définition 1.4** Soit

$$\begin{cases} f : \Omega \subset \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R} \\ (x_1, \dots, x_n) \longmapsto f(x) \end{cases}$$

une fonction de class  $C^1(\mathbb{R}^n)$  ( $n \in \mathbb{N}^*$ ). le gradient de  $f$ , noté  $\nabla f$ , est défini par :

$$\text{grad } f(x) = \nabla f(x) = \left( \frac{\partial f(x)}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial f(x)}{\partial x_n} \right).$$

**Exemple 1.1** Soit

$$f(x, y, z) = xy^2 - yz^2.$$

On a

$$\text{grad}(f) = (y^2, 2xy - z^2, -2yz).$$

**Définition 1.5** Soit

$$\begin{cases} f : \Omega \subset \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n \\ (x_1, \dots, x_n) \longmapsto f(x) = (f_1(x), f_2(x), \dots, f_n(x)) \end{cases}$$

une fonction vectorielle ( $n \in \mathbb{N}^*$ ). On appelle divergence de  $f$  et on note  $\text{div } f$ , la fonction

$$(x_1, \dots, x_n) \longmapsto \text{div}(f(x)) = \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_1} + \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_2} + \dots + \frac{\partial f_n(x)}{\partial x_n}.$$

**Exemple 1.2** Soit

$$f(x, y, z) = (2x^2y, 2xy^2, xy).$$

On a

$$\text{div}(f) = 8xy.$$

**Définition 1.6** Laplacien  $\Delta$  :

On note  $x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$ , le symbole  $\Delta$  désigne le laplacien de  $f$  et on le note

$$\Delta f(x) = \text{div } \nabla f(x) = \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_2^2} + \dots + \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_n^2}.$$

**Exemple 1.3** Soit :

$$\begin{aligned} f(x, y, z) &= 3x^2y + 7 \exp(3y) - 9 \cos(z). \\ \nabla(f) &= (6xy, 21 \exp(3y), 9 \sin(z)), \end{aligned}$$

on a

$$\begin{aligned} \Delta f(x) &= \operatorname{div} \nabla f(x), \\ \Delta f(x) &= 6y + 63 \exp(3y) + 9 \cos(z). \end{aligned}$$

## 1.4 Convergence d'une suite de fonctions :

**Définition 1.7** ( *convergence uniforme* )

Soit  $(f_n)$  une suite de fonctions définies sur  $I \subset \mathbb{R}$ , et  $f$  une autre fonction définie sur  $I$ . On dit que la suite  $(f_n)$  converge **uniformément** vers  $f$  sur  $I$  lorsque :

$$\|f_n - f\|_\infty = \sup_{x \in I} |f_n(x) - f(x)| \longrightarrow 0 \text{ quand } n \rightarrow +\infty.$$

**Définition 1.8** ( *convergence uniforme* )

Soient  $I$  un intervalle de  $\mathbb{R}$ ,  $(f_n)$  une suite de fonctions définies sur  $I$ , et  $f$  définie sur  $I$ . On dit que  $(f_n)$  converge uniformément vers  $f$  sur  $I$  si

$$\forall \varepsilon > 0, \exists n_0 \in \mathbb{N}, \forall x \in I, \forall n \geq n_0, |f_n(x) - f(x)| < \varepsilon.$$

**Définition 1.9** ( *convergence simple* )

Soit  $(f_n)$  une suite de fonctions définies sur  $I \subset \mathbb{R}$ .

- i) On dit que la suite  $(f_n)$  converge **simple** au point  $x_0$  de  $I$  lorsque la suite numérique  $(f_n(x_0))$  est convergente.
- ii) On dit que la suite  $(f_n)$  converge **simple** sur  $I$  lorsqu'elle converge simplement en tout point  $x_0$  de  $I$ , dans ce cas la fonction  $f$  est définie sur  $I$  par :

$$f(x_0) = \lim_{n \rightarrow +\infty} f_n(x_0),$$

est appelée limite simple de la suite  $(f_n)$ .

**Définition 1.10** ( *convergence simple* )

Soient  $I$  un intervalle de  $\mathbb{R}$ ,  $(f_n)$  une suite de fonctions définies sur  $I$  et  $f$  définie sur  $I$ . On dit que  $(f_n)$  converge simplement vers  $f$  sur  $I$  si pour tout  $x$  appartenant à  $I$ , la suite  $(f_n(x))$  converge vers  $f(x)$ .

## 1.5 Conditions aux limites

$$-\Delta u = f, \text{ dans } \Omega \subset \mathbb{R}^n.$$

1. **Dirichlet** si on impose sur une partie de  $\partial\Omega$ ,

$$u = g, \text{ sur } \Gamma_D \subset \partial\Omega.$$

2. **Neumann** si on impose sur une partie de  $\partial\Omega$ ,

$$\frac{\partial u}{\partial n} = g, \text{ sur } \Gamma_N \subset \partial\Omega,$$

ou  $\frac{\partial u}{\partial n} = \langle \nabla u, n \rangle$  avec  $n$  normal extérieure unitaire à  $\Omega$ .

3. **Robin** si on impose sur une partie de  $\partial\Omega$

$$\frac{\partial u}{\partial n} + \alpha u = g, \text{ sur } \Gamma_R \subset \partial\Omega.$$

## 1.6 Théorème la convergence dominée

**Théorème 1.1** Soit  $(f_n)_{n \in \mathbb{N}}$  une suite de fonctions mesurables sur un espace mesuré  $(E, \mathcal{A}, \mu)$ , à valeurs réelles ou complexes, telle que :

- La suite de fonctions  $(f_n)_{n \in \mathbb{N}}$  **converge simplement** sur  $E$  vers une fonction  $f$ .
- Il existe une **fonction intégrable**  $g$  telle que :

$$\forall n \in \mathbb{N}, \forall x \in E, |f_n(x)| \leq g(x).$$

Alors  $f$  est intégrable et

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_E |f_n - f| d\mu = 0.$$

En particulier :

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_E f_n d\mu = \int_E \lim_{n \rightarrow \infty} f_n d\mu = \int_E f d\mu.$$

## 1.7 Fonctions convexes

**Définition 1.11** Une fonction  $f$  est **convexe** sur un intervalle  $I$  si, pour tous  $x$  et  $y$  de  $I$ , pour tout  $\lambda \in [0, 1]$  :

$$f(\lambda x + (1 - \lambda)y) \leq \lambda f(x) + (1 - \lambda)f(y).$$

Elle est **strictement convexe** si

$$\forall (x, y) \in I^2, x \neq y, \forall \lambda \in ]0, 1[, f(\lambda x + (1 - \lambda)y) < \lambda f(x) + (1 - \lambda)f(y).$$

Voir [18]

## 1.8 Inégalité de Gronwall (Forme différentielle)

**Définition 1.12** Si  $g \geq 0$  et  $f$  sont fonctions continues et si l'équation différentielle suivante est vérifiée :

$$\frac{df(t)}{dt} \leq f(t)g(t),$$

alors on a l'inégalité :

$$f(t) \leq f(t_0) \exp\left(\int_{t_0}^t g(s) ds\right) \quad \text{pour } t \geq t_0.$$

En particulier, si

$$f(t_0) = 0 \quad \text{alors } \forall t \geq t_0 \quad f(t) \leq 0.$$

**Remarque 1.2** Il est important de noter que la forme différentielle du lemme de Gronwall reste vraie sans l'hypothèse de positivité sur la fonction  $g$ . Pour plus de détail voir [17].

## 1.9 Opérateur adjoint et Opérateur auto-adjoint

**Définition 1.13** Soient  $E$  un espace de Hilbert et  $A \in \mathcal{L}(E)$ . Il existe un unique opérateur continu de  $E$  dans  $E$ , noté  $A^*$  et appelé l'adjoint de  $A$ , tel que

$$\langle Ax, y \rangle = \langle x, A^*y \rangle, \quad \forall x, y \in E.$$

En outre, on a

$$(A^*)^* = A \quad \text{et} \quad \|A^*\| = \|A\| = \|A^*A\|^{\frac{1}{2}}.$$

Un opérateur  $A \in \mathcal{L}(E)$  est dit **auto-adjoint** (ou parfois hermitien) si

$$A^* = A.$$

## 1.10 Fonctions localement intégrables

**Définition 1.14** Une fonction  $f$  localement intégrable sur  $I$  est une fonction intégrable sur tout intervalle fermé borné contenu dans  $I$ .

**Exemple 1.4** Si  $I \in [\alpha, +\infty[$  cela signifie que, pour tout  $x > \alpha$ , l'intégrale  $\int_{\alpha}^x f(t)dt$  existe, ou encore que la fonction  $F : x \mapsto \int_{\alpha}^x f(t)dt$  est définie sur l'intervalle  $[\alpha, +\infty[$ . Voir [19].

## 1.11 Espaces $L^p(\Omega)$ et $L^p_{loc}(\Omega)$

Soit  $p$  un réel,  $p \geq 1$ .

**Définition 1.15** Espaces  $L^p(\Omega)$

$$L^p(\Omega) = \left\{ f \text{ définie sur } \Omega \text{ à un ensemble négligeable près, telle que } \int_{\Omega} |f(x)|^p dx < \infty \right\}.$$

**Définition 1.16** Espaces  $L^p_{loc}(\Omega)$

$$L^p_{loc}(\Omega) = \{f \text{ mesurable sur } \Omega \text{ telle que } f \in L^p(K) \text{ pour tout compact } K \subset \Omega\}.$$

**Remarque 1.3** On a bien sûr  $L^p(\Omega) \subset L^p_{loc}(\Omega)$ , voir [16].

## 1.12 Les espaces de Hölder

**Définition 1.17** Soient  $E$  un espace de banach complexe et  $C([0, 1], E)$  l'espace de banach des fonctions continues de  $[0, 1]$  à valeurs dans  $E$ , muni de la norme

$$\|f\|_{C(X)} = \max_{t \in [0, 1]} \|f(t)\|_E.$$

On considère, pour  $0 < \theta < 1$ , l'espace

$$C^\theta([0, 1], E) = \left\{ f \in C([0, 1], E) \mid \sup_{t-s \neq 0} \frac{\|f(t) - f(s)\|_E}{|t-s|^\theta} < +\infty, \right\}$$

muni de la norme

$$\|f\|_{C^\theta(E)} = \|f\|_{C([0, 1], E)} + \sup_{t-s \neq 0} \frac{\|f(t) - f(s)\|_E}{|t-s|^\theta}.$$

# Chapitre 2

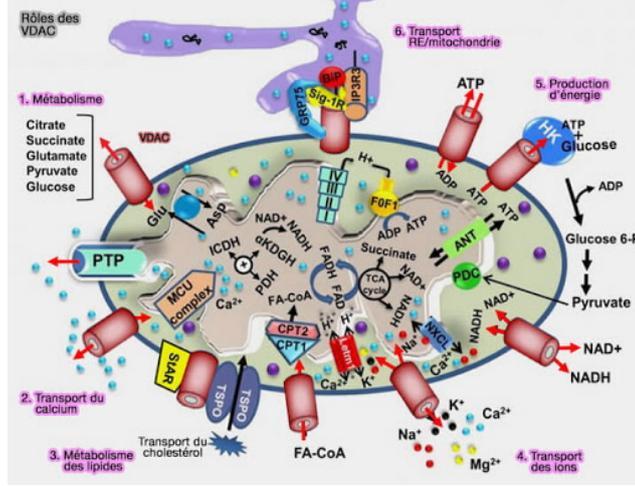
## Etude d'un modèle mathématique couplé EDP-EDO

### 2.1 Introduction

Dans ce chapitre, on développe le modèle que nous avons trouvé dans [9]. Plus précisément, deux effets spatiaux influencent directement le processus de gonflement des mitochondries : d'une part, l'étendue des dommages mitochondriaux dus au calcium dépend fortement de la position de la mitochondrie particulière et de la concentration locale en ions calcium. D'autre part, pour une grande quantité de mitochondries gonflées, l'effet de rétroaction positive devient pertinent car les mitochondries résiduelles sont confrontées à une charge d'ions calcium plus élevée. Il en résulte un système couplé EDO-EDP, voir (2.1)-(2.4) ci-dessous. L'extension d'après est que nous autorisons maintenant les conditions aux limites de Robin au lieu des conditions homogènes de Neumann qui étaient précédemment utilisées, comme suggéré dans [6] comme travaux futurs. Cela généralise le modèle, le rendant applicable à un plus large éventail de scénarios biologiques et physiques, tels que. Systèmes, au détriment d'une extension substantielle de la théorie mathématique. Conformément aux résultats théoriques [7] et expérimentaux [15], nous considérons trois sous-populations de mitochondries avec différents volumes correspondants :  $N_1(x, t)$  décrit la densité des mitochondries intactes et non gonflées,  $N_2(x, t)$  est la densité des mitochondries qui sont en train de gonfler mais pas complètement enflées, et  $N_3(x, t)$  est la densité des mitochondries complètement enflées. Le processus de gonflement est contrôlé et affecte la concentration locale de  $Ca^{2+}$  qui est désignée par  $u(x, t)$ , et soumise à la diffusion Fickian.

La transition des mitochondries intactes sur gonflement à celles complètement gonflées se déroule en fonction de la concentration locale en ions calcium. De plus, nous supposons que les mitochondries ne se déplacent dans aucune direction et donc les effets spatiaux ne sont introduits que par l'évolution du calcium. L'évolution des sous-populations mitochondriales est modélisée par un système d'EDOs, qui dépend de la variable spatiale  $x$  en terme de

paramètre.



On fait une analyse du gonflement des mitochondries sur un domaine borné  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  avec  $n \geq 2$ . Ce domaine peut être un tube à essai ou la cellule entière. La concentration initiale de calcium  $u(x, 0)$  décrit la quantité ajoutée de  $Ca^{2+}$  pour induire le processus de gonflement. Cela conduit au système couplé EDO-EDP suivant, déterminé par les fonctions de modèle non négatives  $f$  et  $g$  :

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = d_1 \Delta u(x, t) + d_2 g(u(x, t)) N_2(x, t) \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial N_1(x, t)}{\partial t} = -f(u(x, t)) N_1(x, t) \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial N_2(x, t)}{\partial t} = f(u(x, t)) N_1(x, t) - g(u(x, t)) N_2(x, t) \quad (2.3)$$

$$\frac{\partial N_3(x, t)}{\partial t} = g(u(x, t)) N_2(x, t) \quad (2.4)$$

avec  $d_1 > 0$  est le coefficient de la diffusion et  $d_2 > 0$  le paramètre de retour.

On suppose que la frontière est la "membrane limite". Ici, les ions calcium peuvent entrer ou sortir de la cellule sur cette membrane. Le gradient de concentration entre la cellule et le régime extracellulaire doit toujours être maintenu, par conséquent nous supposons des conditions aux limites de Robin non homogène

$$\frac{-\partial u(x, t)}{\partial \nu} = a(x)(u(x, t) - \beta C_{ext}) \text{ pour } x \in \partial\Omega. \quad (2.5)$$

Ici,  $C_{ext} \geq 0$  désigne la concentration en ions calcium extracellulaire constante et  $\beta > 0$  représente le gradient de concentration.

### Remarque 2.1

1. En général, la concentration de calcium extracellulaire n'est pas constante, cependant, en raison de sa taille par rapport à la taille des cellules.

2. Par le choix de la fonction  $a(x)$ , nous pouvons distinguer différentes parties de la membrane. Le cas mentionné précédemment  $\partial\Omega = \Gamma_1 \cup \Gamma_2$  pourrait donc être réalisé en fixant  $a(x) = 0$ , pour  $x \in \Gamma_2$  représentant les parties fermées de la membrane. Cela conduit à un flux nul sur  $\Gamma_2$  et un flux dépendant de la concentration sur  $\Gamma_1$ .

3. Par le choix de  $a(\cdot)$ , nous pouvons basculer entre les conditions aux limites de type Dirichlet et Neumann.

*Si  $a(\cdot)$  est très petit, le flux sur la frontière est également très petit.*

*Dans le cas limite  $a(\cdot) \rightarrow 0$  nous avons des conditions aux limites de Neumann homogènes.*

*D'autre part si  $a(\cdot)$  est très grands la solution s'approche bientôt de  $u = \beta C_{ext}$  sur la frontière.*

Les conditions initiales sont :

$$\begin{aligned} u(x, 0) &= u_0(x), \\ N_1(x, 0) &= N_{1,0}(x), \\ N_2(x, 0) &= N_{2,0}(x), \\ N_3(x, 0) &= N_{3,0}(x). \end{aligned}$$

On note la population mitochondriale totale par :

$$\bar{N}(x, t) := N_1(x, t) + N_2(x, t) + N_3(x, t) \quad (2.6)$$

qui ne change pas dans le temps, c'est-à-dire,

$$\frac{\partial \bar{N}}{\partial t}(x, t) = 0,$$

et est donnée par la somme des données initiales :

$$\bar{N}(x, t) = \bar{N}(x) := N_{1,0}(x) + N_{2,0}(x) + N_{3,0}(x), \quad \forall t \geq 0, \quad \forall x \in \Omega. \quad (2.7)$$

## 2.2 Fonction du modèle $f$

Le processus de transition de perméabilité mitochondriale dépend de la concentration en ions calcium.

Si la concentration locale de  $Ca^{2+}$  est suffisamment élevée, les pores de la membrane interne sont forcés de s'ouvrir et un gonflement mitochondrial est initié. Cela est décrit mathématiquement par la transition des mitochondries de  $N_1$  à  $N_2$ . La fonction de transition correspondante  $f(u)$  est nulle jusqu'à un certain seuil  $C^-$ , indiquant la concentration en ion calcium nécessaire pour démarrer l'ensemble du processus.

A chaque fois que ce seuil est atteint, la transition locale en ce point de  $N_1$  à  $N_2$  sur  $N_3$  est inévitablement déclenchée. Selon [11], ce processus est dépendant du calcium avec des concentrations plus élevées conduisant à une ouverture plus rapide des pores. La fonction  $f(u)$  augmente donc dans  $u$ .

Le transfert de mitochondries non gonflées à gonflées est lié à l'ouverture des pores et le nombre et la taille des pores ont des limites supérieures, c'est pourquoi nous postulons également qu'il existe un certain taux de saturation  $f^*$  affichant le taux de transition maximal. Ceci est biologiquement expliqué par un taux limité d'ouverture des pores avec des concentrations croissantes de calcium.

**Remarque 2.2** *Le seuil d'initiation  $C^-$  de  $f$  est crucial pour toute la procédure de gonflement. En fonction de la quantité et de l'emplacement des ions calcium ajoutés, il peut arriver qu'au début, la concentration locale soit suffisante pour induire un gonflement dans certaines régions, mais après un certain temps en raison de la diffusion, la concentration peut chuter en dessous de  $C^-$ . Si cet épuisement se produit avant que toutes les mitochondries ne soient engagées dans un gonflement, nous n'avons qu'un gonflement partiel et finalement il restera encore des mitochondries intactes.*

## 2.3 Fonction du modèle $g$

La population mitochondriale  $N_2$  change en raison de l'initiation de gonflement ( $N_1 \rightarrow N_2$ , une source) et due à un gonflement complet des mitochondries ( $N_2 \rightarrow N_3$ ). La transition de  $N_2$  à  $N_3$  est modélisée par la fonction de taux de transition  $g(u)$ . Contrairement à la fonction  $f$ , il n'y a pas de seuil d'initiation et la transition a lieu partout où des ions calcium sont présents, c'est-à-dire où  $u > 0$ . Cette propriété est basée sur un mécanisme biophysique. La perméabilisation de la membrane interne due à l'ouverture des pores entraîne un afflux d'eau et donc un gonflement imparable de la matrice mitochondriale. En raison d'une taille de pore limitée, cet effet a également sa restriction et, par conséquent, nous avons une saturation au niveau  $g^*$ .

La troisième population  $N_3$  de mitochondries complètement gonflées croît continuellement en raison de la transition imparable de  $N_2$  à  $N_3$ . Toutes les mitochondries qui ont commencé à gonfler seront complètement enflées à la fin.

## 2.4 Évolution du calcium.

On donne maintenant des hypothèses mathématiques précises sur  $f$  et  $g$ .

**Condition 2.1** *Les fonctions de modèle  $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  et  $g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  ont les propriétés suivantes :*

(i) Non-négativité :

$$\begin{aligned} f(s) &\geq 0, \quad \forall s \in \mathbb{R}, \\ g(s) &\geq 0, \quad \forall s \in \mathbb{R}. \end{aligned}$$

(ii) Limite :

$$\begin{aligned} f(s) &\leq f^* < \infty, \quad \forall s \in \mathbb{R}, \\ g(s) &\leq g^* < \infty, \quad \forall s \in \mathbb{R}, \quad \text{avec } f^*, g^* > 0. \end{aligned}$$

(iii) Continuité de Lipschitz :

$$\begin{aligned} |f(s_1) - f(s_2)| &\leq L_f |s_1 - s_2|, \quad \forall s_1, s_2 \in \mathbb{R}, \\ |g(s_1) - g(s_2)| &\leq L_g |s_1 - s_2|, \quad \forall s_1, s_2 \in \mathbb{R} \quad \text{avec } L_f, L_g \geq 0. \end{aligned}$$

Afin de dériver la convergence uniforme des solutions, nous devons introduire des conditions de structure supplémentaires sur  $f$  et  $g$ . Pour ce faire, nous distinguons deux cas, les cas  $\alpha = 0$  et  $\alpha > 0$ .

- Pour le cas  $\alpha = 0$ , nous supposons des conditions similaires à celles du cas Dirichlet.
- Pour le cas  $\alpha > 0$ , similaires à celles du cas Neumann.

**Condition 2.2** (Le cas  $\alpha = 0$ ) Soit  $f$  et  $g$  remplissent la condition (2.1). De plus, nous supposons qu'il existe des constantes  $C^- > 0$ ,  $m_1 > 0$ ,  $m_2 > 0$ ,  $\delta_0 > 0$  et  $\varrho_0 > 0$  telles que les assertions suivantes soient vérifiées :

(i) Seuil de départ :

$$\begin{aligned} f(s) &= 0, \quad \forall s \leq C^-, \\ g(s) &= 0, \quad \forall s \leq 0. \end{aligned}$$

(ii) Lissage de  $f$  et  $g$  près du seuil de départ  $[C^-, C^- + \delta_0]$  et  $[0, \varrho_0]$  :

$$\begin{aligned} |f'(s)| &\leq m_f s, \quad \forall s \in [C^-, C^- + \delta_0], \\ |g'(s)| &\leq m_g s, \quad \forall s \in [0, \varrho_0]. \end{aligned}$$

(iii) Limites inférieures :

$$\begin{aligned} f(s) &\geq f(C^- + \delta_0) > 0, \quad \forall s \geq C^- + \delta_0, \\ g(s) &\geq g(\varrho_0) > 0, \quad \forall s \geq \varrho_0 > 0. \end{aligned}$$

(iv) Dominance de  $g$  sur  $f$  : il existe une constante  $B > 0$  telle que

$$f(s) \leq Bg(s), \quad \forall s \in [0, \infty[.$$

**Remarque 2.3** On peut vérifier que la condition (2.2) est satisfaite par des fonctions monotones croissantes  $f, g \in C^2(\mathbb{R}^1)$  avec  $f(0) = g(0) = f'(C^-) = g'(0) = 0$ .

**Condition 2.3** (Le cas  $\alpha > 0$ ) Soit  $f$  et  $g$  remplissent la condition (2.1). On suppose en outre qu'il existe des constantes  $C^- > 0$ ,  $\delta_0 > 0$  et  $K_f > 0$  telles que les assertions suivantes sont vérifiées :

(i) Seuil de départ :

$$\begin{aligned} f(s) &= 0, \quad \forall s \leq C^-, \\ g(s) &= 0, \quad \forall s \leq 0. \end{aligned}$$

(ii) Lissage de  $f$  près du seuil de départ  $[C^-, C^- + \delta_0]$  :

$$\begin{aligned} f(s) &> 0, \quad \forall s \in [C^-, C^- + \delta_0], \\ \frac{|f'(s)|^2}{f(s)} &\leq K_f, \quad \forall s \in [C^-, C^- + \delta_0]. \end{aligned}$$

(iii) Limite inférieure :

$$f(s) \geq f(C^- + \delta_0) > 0, \quad \forall s \geq C^- + \delta_0,$$

**Remarque 2.4** La condition ci-dessus est similaire mais plus faible que la condition (2.2) supposée pour le cas de Neumann CB dans [6], c'est-à-dire,  $(C)_N \exists m_1, m_2$  tel que

$$m_1(s - C^-) \leq f'(s) \leq m_2(s - C^-), \quad \forall s \in [C^-, C^- + \delta_0].$$

En fait, puisque cela donne

$$\frac{m_1(s - C^-)^2}{2} \leq f(s) \leq \frac{m_2(s - C^-)^2}{2},$$

on a

$$\frac{|f'(s)|^2}{f(s)} \leq \frac{m_2^2(s - C^-)^2}{\frac{1}{2}m_1(s - C^-)^2} \leq \frac{2m_2^2}{m_1}.$$

La délimitation de  $|\nabla N_2(t)|_{L^2}$  peut être dérivée pour les CBs de Neumann avec  $(C)_N$  remplacé par (ii) de la condition (2.3).

## 2.5 Le comportement asymptotique des solutions

Pour analyser le problème (2.1)-(2.4), on écrit la condition aux limites de Robin sous la forme

$$\frac{-\partial u(x, t)}{\partial \nu} = a(x)(u(x, t) - \alpha), \quad \text{sur } \partial\Omega. \quad (2.8)$$

La constante  $\alpha \geq 0$  représente ici l'équilibre de concentration à maintenir. La fonction limite  $a(x)$  peut être utilisée pour distinguer les différentes parties de la membrane cellulaire.

Comme mentionné dans (2) de la remarque (2.1), nous permettons ici que  $a(x)$  puisse disparaître quelque part sur  $\partial\Omega$  :

$$a(\cdot) \in C^1(\partial\Omega), \quad 0 \leq a(x) \text{ pour } a(\cdot) \not\equiv 0 \text{ et p.p } x \in \partial\Omega. \quad (2.9)$$

L'hypothèse  $a(\cdot) \in C^1(\partial\Omega)$  dans (2.9) peut être remplacée par  $a(\cdot) \in L^\infty(\partial\Omega)$  dans les arguments suivants sauf dans la proposition (2.2) et le théorème (2.3), où  $C^1$  régularité de  $a(\cdot)$  est nécessaire pour assurer la régularité classique de certaines fonctions.

Dans ce qui suit, on note par  $(u, N_1, N_2, N_3)$  la solution correspondante du problème de Robin (2.1)-(2.4) avec (2.8).

**Théorème 2.1** Soit  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  borné. Supposons les conditions (2.1) et (2.9), alors il vient :

1. Pour toutes les données initiales  $u_0 \in L^2(\Omega)$  et  $N_{i,0} \in L^\infty(\Omega)$ , ( $i = 1, 2, 3$ ), le système (2.1)-(2.4) avec la condition aux limites (2.8) possède une solution globale unique  $(u, N_1, N_2, N_3)$  dont les composantes satisfont  $u \in C([0, T]; L^2(\Omega))$ ;  $\sqrt{t} \frac{\partial u}{\partial t}$ ,  $\sqrt{t} \Delta u \in L^2([0, T]; L^2(\Omega))$ ;  $N_i \in L^\infty([0, T]; L^\infty(\Omega))$  ( $i = 1, 2, 3$ ) pour tous  $T > 0$
2. Supposons en outre que  $u_0, N_{1,0}, N_{2,0}$  et  $N_{3,1} \geq 0$ . Alors la solution  $(u, N_1, N_2, N_3)$  préserve la non-négativité. De plus,  $N_1, N_2, N_3$  sont uniformément bornés sur  $\Omega \times [0, \infty[$ .
3. Nous avons les résultats de convergence suivants :

$$N_1(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_1^\infty(x) \geq 0, \text{ dans } L^p(\Omega), 1 \leq p < \infty, \quad (2.10)$$

$$N_2(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_2^\infty(x) \geq 0, \text{ dans } L^p(\Omega), 1 \leq p < \infty, \quad (2.11)$$

$$N_3(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_3^\infty(x) \leq \|\bar{N}\|_{L^\infty}, \text{ dans } L^p(\Omega), 1 \leq p < \infty, \quad (2.12)$$

$$u(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} u^\infty(x) \equiv \alpha, \text{ dans } L^2(\Omega). \quad (2.13)$$

4. Soit  $\alpha > 0$  et supposons la condition supplémentaire suivante sur  $g$  :

**Condition 2.4** Il existe  $\rho_0 > 0$  tel que  $g(s)$  est strictement monotone croissante sur  $[0, \rho_0]$  et  $g(\rho_0) \leq g(s)$  pour tout  $\rho_0 \leq s$ .

Alors on a  $N_2^\infty(x) \equiv 0$ .

**Preuve.** Voir [9] ■

**Proposition 2.1** (Théorème de comparaison). Soit  $d > 0$ ,  $\alpha \in \mathbb{R}^1$ ,  $a(x) \geq 0$  et  $h(\cdot) : \mathbb{R}^1 \rightarrow \mathbb{R}^1$  être Lipschitz continue. Soit

$$u_i \in \{u \in C([0, T]; L^2(\Omega)); \sqrt{t} \frac{\partial u}{\partial t}, \sqrt{t} \Delta u \in L^2([0, T]; L^2(\Omega))\}, (i = 1, 2)$$

satisfait

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u_1(x, t)}{\partial t} - d \Delta u_1(x, t) \geq h(u_1(x, t)), (x, t) \in \Omega \times [0, T] \\ \frac{\partial u_2(x, t)}{\partial t} - d \Delta u_2(x, t) \leq h(u_2(x, t)), (x, t) \in \Omega \times [0, T] \\ -\frac{\partial u_1}{\partial \nu} \leq a(x)(u_1(x, t) - \alpha), (x, t) \in \partial\Omega \times [0, T] \\ -\frac{\partial u_2}{\partial \nu} \geq a(x)(u_2(x, t) - \alpha), (x, t) \in \partial\Omega \times [0, T] \\ u_1(x, 0) \geq u_2(x, 0), x \in \Omega. \end{array} \right.$$

Alors on a  $u_1(x, t) \geq u_2(x, t)$  pour tout  $t > 0$  et p.p  $x \in \Omega$ .

**Preuve.** Soit  $w(t) = u_1(t) - u_2(t)$ , alors  $w(t)$  satisfait

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial w}{\partial t}(t) - d \Delta w(t) \geq h(u_1(t)) - h(u_2(t)) \text{ dans } \Omega, \\ -\frac{\partial w}{\partial \nu}(t) \leq a(x)w(t) \text{ sur } \partial\Omega, w(0) \geq 0 \text{ dans } \Omega. \end{array} \right.$$

Puis en multipliant cela par  $w^-(t) = \max(0, -w(t))$ , on obtient

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|w^-(t)\|_{L^2}^2 + d \|\nabla w^-(t)\|_{L^2}^2 + d \int_{\partial\Omega} \frac{\partial w w^-}{\partial \nu} dS \leq L_h \|w^-(t)\|_{L^2}^2,$$

où  $L_h$  est la constante de Lipschitz de  $h(\cdot)$ . Notons que

$$\frac{\partial w w^-}{\partial \nu} \geq -a w w^- = a |w^-|^2 \text{ sur } \partial\Omega,$$

on obtient

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|w^-(t)\|_{L^2}^2 + d \|\nabla w^-(t)\|_{L^2}^2 + d \int_{\partial\Omega} a |w^-|^2 dS \leq L_h \|w^-(t)\|_{L^2}^2.$$

Alors l'inégalité de Gronwall implique que  $|w^-|^2 \leq |w^-(0)|^2 e^{L_h t}$ , d'où suit  $w^-(t) = 0$ , c'est-à-dire  $u_2(t) \geq u_1(t)$  pour tout  $t > 0$ . ■

**Corollary 2.1** (*positivité*). *soit  $d > 0$ ,  $\alpha \geq 0$  et  $a(x) \geq 0$  et soit  $u$  satisfait*

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t}(t) - d\Delta u(t) \geq 0, \\ -\frac{\partial u}{\partial \nu}(t) \leq a(x)(u(t) - \alpha), \\ u(0) \geq 0. \end{cases}$$

*alors il résulte que  $u(x, t) \geq 0$  pour tout  $t > 0$  et p.p  $x \in \Omega$ .*

**Preuve.** Puisque  $\underline{u}(\cdot, t) \equiv 0$  satisfait

$$\begin{cases} \frac{\partial \underline{u}}{\partial t}(t) - d\Delta \underline{u}(t) = 0 \\ \underline{u}(\cdot, 0) = 0 \\ \frac{\partial \underline{u}}{\partial \nu}(t) = 0 \geq -\alpha a(x) = a(x)(\underline{u}(t) - \alpha). \end{cases}$$

La proposition (2.1) avec  $h(\cdot) \equiv 0$  assure que  $u(x, t) \geq \underline{u}(x, t) \equiv 0$  pour tout  $t > 0$  et p.p  $x \in \Omega$ . ■

**Proposition 2.2** (*Positivité stricte*). *Soit  $d > 0$ ,  $\alpha > 0$  et (2.9) satisfaits. Supposons que  $u$  satisfasse*

$$\begin{cases} \frac{\partial u(x, t)}{\partial t} - d\Delta u(x, t) \geq 0, & (x, t) \in \Omega \times (0, T) \\ -\frac{\partial u(x, t)}{\partial \nu} \leq a(x)(u(x, t) - \alpha), & (x, t) \in \Omega \times (0, T) \\ u(x, 0) = u_0(x) \geq 0. \end{cases}$$

*Alors pour tout  $t_* > 0$ , il existe  $\rho = \rho(t_*) > 0$  tel que*

$$u(x, t) \geq \rho \text{ pour tout } t \geq t_* \text{ et p.p } x \in \Omega$$

**Preuve.** soit  $\underline{v}(\cdot, t)$  la solution unique de

$$\begin{cases} \frac{\partial \underline{v}}{\partial t}(t) = d\Delta \underline{v}(t) \text{ dans } \Omega \\ -\frac{\partial \underline{v}}{\partial \nu}(t) = a(x)(\underline{v}(t) - \alpha) \text{ sur } \partial\Omega \\ \underline{v}(0) = u_0 \text{ dans } \Omega. \end{cases}$$

Alors par la proposition (2.1) avec  $h(\cdot) \equiv 0$  et corollaire (2.1), on obtient  $u(x, t) \geq \underline{v}(x, t) \geq 0$  pour tout  $t > 0$  et p.p  $x \in \Omega$ . De plus, par le principe du maximum parabolique fort, on sait  $\underline{v}(x, t) > 0$  pour tout  $(x, t) \in \Omega \times (0, T)$ . Pour tout  $t_* > 0$ , supposons que  $\underline{v}(x_0, t_*) = 0$  pour un  $x_0 \in \partial\Omega$ , alors en vertu du principe maximum de Hopf, on obtient  $\frac{\partial \underline{v}}{\partial \nu}(x_0, t_*) < 0$ , ce qui implique

$$0 < -\frac{\partial \underline{v}}{\partial \nu}(x_0, t_*) = a(x_0)(\underline{v}(x_0, t_*) - \alpha) = -a(x_0)\alpha \leq 0,$$

ce qui conduit à une contradiction. Il existe donc une constante positive  $\rho_0 = \rho_0(t_*)$  telle que

$$u(x, t_*) \geq \underline{v}(x, t_*) \geq \min_{x \in \Omega} \underline{v}(x, t_*) = \rho_0 \text{ pour p.p } x \in \Omega.$$

Puis mettre  $\rho = \rho(t_*) = \min(\rho_0(t_*), \alpha) > 0$ , on obtient

$$\begin{cases} (\frac{\partial}{\partial t} - d\Delta)\rho = 0 \\ -\frac{\partial \rho}{\partial \nu} = 0 \geq a(x)(\rho - \alpha) \\ u(x, t_*) \geq \rho. \end{cases}$$

Alors il découle de la proposition (2.1) avec  $h(\cdot) \equiv 0$  que  $u(x, t) \geq \rho$  pour tout  $t \geq t_*$  et p.p  $x \in \Omega$ . ■

## 2.6 Convergence uniforme de $u$

Pour analyser le comportement asymptotique des solutions, nous avons besoin de la convergence uniforme de  $u$ . Pour cela, nous avons besoin du lemme suivant.

**Lemme 2.1** *Soit  $\Omega$  un domaine borné dans  $\mathbb{R}^n$  avec  $n \leq 3$  et supposons les conditions (2.1) et (2.9). Supposons aussi que l'estimation suivante est vraie :*

$$\sup_{t \geq 0} \|N_2(t)\|_{H^1} \leq C_{N_2} < \infty. \quad (2.14)$$

Ensuite nous avons

$$\max_{x \in \Omega} |u(x, t) - \alpha| \rightarrow 0 \text{ quand } t \rightarrow \infty \quad (2.15)$$

**Preuve.** Notons tout d'abord que  $H^2(\Omega)$  est continuellement intégré dans l'espace de Hölder  $C^\alpha(\Omega)$  d'ordre  $\alpha \in (0, 1)$ , puisque  $n \leq 3$ . De plus, grâce à l'inégalité d'interpolation, on obtient

$$\|u(x) - \alpha\|_{C^\alpha(\Omega)} \leq C_\theta \|u(t) - \alpha\|_{H^1}^\theta \|u(t) - \alpha\|_{H^2}^{1-\theta}, \quad \theta \in (0, 1). \quad (2.16)$$

D'après les relations (13) et (29) dans [9], nous constatons que pour dériver (2.15), il suffit de montrer que  $\|\Delta u(t)\|_{L^2}$  est borné sur  $[1, \infty)$ . Nous allons donc montrer ci-dessous que  $\|\Delta u(t)\|_{L^2}$  est uniformément borné. Dans ce qui suit, nous désignons à nouveau  $\bar{u}$ ,  $\bar{g}$ ,  $\bar{f}$  simplement par  $u$ ,  $g$ ,  $f$  s'il n'y a pas de confusion. On rappelle ici les effets suivants sur  $A^{\frac{1}{2}}$ , la puissance fractionnaire d'ordre  $\frac{1}{2}$  de l'opérateur  $A$  défini par (15) dans [9]

$$\begin{cases} D(A^{\frac{1}{2}}) = H^1(\Omega) \\ \left\| A^{\frac{1}{2}}u \right\|_{L^2}^2 = (Au, u) = \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \int_{\partial\Omega} a |u|^2 dS. \end{cases} \quad (2.17)$$

En appliquant  $A^{\frac{1}{2}}$  à (2.1), on obtient l'équation auxiliaire suivante :

$$\frac{\partial}{\partial t} A^{\frac{1}{2}}u + d_1 A^{\frac{3}{2}}u = d_2 A^{\frac{1}{2}}(g(u)N_2).$$

Par (25) dans [9], (2.14) et (2.17), il est facile de voir que  $A^{\frac{1}{2}}(g(u)N_2) \in L^2_{loc}([0, \infty); L^2(\Omega))$ . Les résultats de régularité standard garantissent que  $\frac{\partial}{\partial t} A^{\frac{1}{2}}u$  et  $A^{\frac{3}{2}}u$  appartiennent à  $L^2_{loc}([0, \infty); L^2(\Omega))$ . Puis en multipliant par  $A^{\frac{3}{2}}u$ , nous avons pour presque chaque  $t \in (0, \infty)$

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|Au(t)\|_{L^2}^2 + d_1 \left\| A^{\frac{3}{2}}u(t) \right\|_{L^2}^2 = d_2 \left( A^{\frac{1}{2}}(g(u(t))N_2(t)), A^{\frac{3}{2}}u \right)_{L^2}.$$

Donc par (2.17), on obtient

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\Delta u(t)\|_{L^2}^2 + \frac{d_1}{2} \left\| A^{\frac{3}{2}}u(t) \right\|_{L^2}^2 \leq \frac{d_2^2}{2d_1} \left\| A^{\frac{1}{2}}(g(u(t))N_2(t)) \right\|_{L^2}^2 \\ & \leq \frac{d_2^2}{d_1} \left( \|(g'(u(t))\nabla u(t)N_2(t))\|_{L^2}^2 + \|(g(u(t))\nabla N_2(t))\|_{L^2}^2 + \|a\|_{L^\infty} (g^*)^2 \|N_2(t)\|_{L^2(\partial\Omega)}^2 \right) \\ & \leq \frac{d_2^2}{d_1} \left( L_g^2 \|\bar{N}\|_{L^\infty}^2 \|\nabla u(t)\|_{L^2}^2 + (g^*)^2 \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2 + C_\gamma \|a\|_{L^\infty} (g^*)^2 \|N_2(t)\|_{H^1}^2 \right), \end{aligned} \quad (2.18)$$

où  $C_\gamma$ , est la constante d'enrobage pour

$$\|w\|_{L^2(\partial\Omega)}^2 \leq C_\gamma \|w\|_{H^1(\Omega)}^2.$$

On note ici que (21) dans [9] et (2.17) donnent  $\|u\|_{L^2}^2 \leq C_F \left\| A^{\frac{1}{2}}u \right\|_{L^2}^2$ . Par conséquent, on obtient

$$\begin{aligned} \left\| A^{\frac{1}{2}}u \right\|_{L^2}^2 &= \left( A^{\frac{1}{2}}u, A^{\frac{1}{2}}u \right)_{L^2} = (Au, u)_{L^2} \leq \|Au\|_{L^2} \|u\|_{L^2} \\ &\leq \|Au\|_{L^2} \sqrt{C_F} \left\| A^{\frac{1}{2}}u \right\|_{L^2}. \end{aligned}$$

D'où

$$\left\| A^{\frac{1}{2}}u \right\|_{L^2}^2 \leq C_F \|Au\|_{L^2}^2.$$

$$\begin{aligned}
\|Au\|_{L^2}^2 &= (Au, Au)_{L^2} = \left( A^{\frac{1}{2}}u, A^{\frac{3}{2}}u \right)_{L^2} \leq \left\| A^{\frac{1}{2}}u \right\|_{L^2} \left\| A^{\frac{3}{2}}u \right\|_{L^2} \\
&\leq \sqrt{C_F} \|Au\|_{L^2} \left\| A^{\frac{3}{2}}u \right\|_{L^2} \\
\|Au\|_{L^2}^2 &\leq C_F \left\| A^{\frac{3}{2}}u \right\|_{L^2}^2.
\end{aligned}$$

Alors utilisant (2.18) et (2.19), on obtient

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\Delta u(t)\|_{L^2}^2 + \frac{d_1}{2C_F} \|\Delta u(t)\|_{L^2}^2 \leq a_A(t),$$

avec

$$a_A(t) = \frac{d_2^2}{d_1} \left( L_g^2 \|\bar{N}\|_{L^\infty}^2 \|\nabla u(t)\|_{L^2}^2 + (g^*)^2 \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2 + C_\gamma \|a\|_{L^\infty} (g^*)^2 \|N_2(t)\|_{H^1}^2 \right).$$

On rappelle ici que (29) dans [9] et (2.14) assurent que  $\sup_{t \in [\delta, \infty)} a_A(t) \leq C_A(\delta)$  et que (30) dans [9] implique qu'il existe  $\delta_1 \in (\delta, 2\delta)$  tel que  $\|\Delta u(\delta_1)\|_{L^2} < \infty$ . Ainsi, en appliquant (i) de la proposition (4) de [6] avec

$$y(t) = \|\Delta u(t)\|_{L^2}^2, \quad \gamma_0 = \frac{d_1}{2C_F}, \quad a(t) \equiv C_A(\delta), \quad t_0 = \delta_1, \quad \text{et } t_1 = \infty,$$

on peut déduire donc que

$$\sup_{t \in [\delta_1, \infty)} \|\Delta u(t)\|_{L^2}^2 \leq \|\Delta u(\delta_1)\|_{L^2}^2 + \frac{2C_F C_A(\delta)}{d_1}.$$

■

### 2.6.1 Limite de $\|\nabla N_2(t)\|_{L^2}$

**Condition 2.5**  $N_{1,0}, N_{2,0} \in H^1(\Omega)$ .

(Cas  $\alpha > 0$ ). Dans ce cas, nous nous proposons d'établir le résultat suivant.

**Lemme 2.2** Soit  $\alpha > 0$ . On suppose que toutes les hypothèses du lemme (2.2) sauf (2.14) soit vérifiées et que les conditions (2.3), (2.4) et (2.5) sont satisfaites. Alors il existe une constante  $C_N$  telle que

$$\sup_{t > 0} (\|\nabla N_1(t)\|_{L^2} + \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}) \leq C_N. \quad (2.19)$$

**Preuve.** En résolvant (2.2) point par point, on obtient

$$N_1(x, t) = N_{1,0}(x) e^{-\int_0^t f(u(x,s)) ds},$$

ce qui implique  $N_1(t) \in H^1(\Omega)$  pour tout  $t > 0$ . Ensuite, en appliquant le gradient à (2.2), nous avons

$$\frac{\partial \nabla N_1}{\partial t} = -f'(u) \nabla u N_1 - f(u) \nabla N_1. \quad (2.20)$$

Multiplions (2.20) par  $\nabla N_1(t)$ , alors on aura

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2}^2 &\leq \int_{\Omega} |f'(u(x,t))| |\nabla u(x,t)| |N_1(x,t)| |\nabla N_1(x,t)| dx \\ &\quad - \int_{\Omega} |f(u(x,t))| |\nabla N_1(x,t)|^2 dx. \end{aligned} \quad (2.21)$$

Compte tenu de la condition (2.3), nous décomposons  $\Omega$  en (3) parties :

$$\begin{cases} \Omega_1(t) := \{x \in \Omega; u(x,t) \leq C^-\}, \\ \Omega_2(t) := \{x \in \Omega; C^- < u(x,t) \leq C^- + \delta_0\}, \\ \Omega_3(t) := \{x \in \Omega; C^- + \delta_0 < u(x,t)\}, \end{cases} \quad (2.22)$$

En utilisant la condition (2.3), on obtient

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} |f'(u)| |\nabla u| |N_1| |\nabla N_1| dx &\leq \frac{1}{2} \int_{\Omega_2(t) \cup \Omega_3(t)} \frac{|f'(u)|^2}{f(u)} |N_1|^2 |\nabla u|^2 dx + \frac{1}{2} \int_{\Omega} f(u) |\nabla N_1|^2 dx \\ &\leq \frac{1}{2} \left( K_f \|\bar{N}\|_{L^\infty}^2 + \frac{L_f^2 \|\bar{N}\|_{L^\infty}^2}{f(C^- + \delta_0)} \right) \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega} f(u) |\nabla N_1|^2 dx. \end{aligned}$$

D'où

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2}^2 \leq \frac{1}{2} \left( K_f \|\bar{N}\|_{L^\infty}^2 + \frac{L_f^2 \|\bar{N}\|_{L^\infty}^2}{f(C^- + \delta_0)} \right) \|\nabla u(t)\|_{L^2}^2 \text{ pour tout } t > 0.$$

Puis en intégrant sur  $(0, t)$  et en utilisant (25) dans [9], on en déduit qu'il existe une constante  $C_{N_1}$ , telle que

$$\sup_{t>0} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2} \leq C_{N_1}. \quad (2.23)$$

De la même manière pour (2.20), on obtient

$$\frac{\partial \nabla N_2}{\partial t} = f'(u) \nabla u N_1 + f(u) \nabla N_1 - g'(u) \nabla u N_2 - g(u) \nabla N_2. \quad (2.24)$$

On multiplions (2.24) par  $\nabla N_2$  on obtient

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2 &= \int_{\Omega} f'(u(t)) \nabla u(t) N_1(t) \nabla N_2(t) dx + \int_{\Omega} f(u(t)) \nabla N_1(t) \nabla N_2(t) dx \\ &\quad - \int_{\Omega} g'(u(t)) \nabla u(t) N_2(t) \nabla N_2(t) dx \\ &\quad - \int_{\Omega} g(u(t)) |\nabla N_2(t)|^2 dx. \end{aligned} \quad (2.25)$$

Alors la condition (2.1) donne

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2 &\leq (L_f + L_g) \|\bar{N}\|_{L^\infty} \int_{\Omega} |\nabla u(t)| |\nabla N_2(t)| dx \\ &\quad + f^* \int_{\Omega} |\nabla N_1(t)| |\nabla N_2(t)| dx - \int_{\Omega} g(u(t)) |\nabla N_2(t)|^2 dx. \end{aligned}$$

Donc par l'inégalité de Young et (2.23), pour tout  $\eta > 0$ , il existe une constante  $C_{N_2}(\eta)$  telle que

$$\frac{d}{dt} \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2 \leq \eta \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2 + C_{N_2}(\eta) (1 + \|\nabla u(t)\|_{L^2}^2) - 2 \int_{\Omega} g(u(t)) |\nabla N_2(t)|^2 dx. \quad (2.26)$$

Alors (2.26) avec  $\eta = 1$  et l'inégalité de Gronwall donne

$$\|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2 \leq \left( \|\nabla N_{2,0}\|_{L^2}^2 + C_{N_2}(1) \left( t_* + \int_0^{t_*} \|\nabla u(t)\|_{L^2}^2 dt \right) \right) e^{t_*} \quad \forall t \in [0, t_*], \quad (2.27)$$

où  $t_* > 0$  est le nombre donné dans la proposition 2.2. Comme dans la vérification pour  $N_2^\infty(x) \equiv 0$ , la proposition (2.2) et la condition (2.5) assurent que

$$g(u(x, t)) \geq g(\underline{\rho}) > 0 \quad \forall t \geq t_* \quad (2.28)$$

avec  $\underline{\rho} = \rho(t_*) = \min(\rho(t_*), \rho_0)$  comme défini précédemment. En substituant ceci au dernier terme de (2.26) par  $\eta = g(\underline{\rho})$ , on obtient

$$\frac{d}{dt} \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2 + g(\underline{\rho}) \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2 \leq C_{N_2}(g(\underline{\rho})) (1 + \|\nabla u(t)\|_{L^2}^2) \quad \forall t \geq t_*.$$

Alors d'après (29) dans [9], on peut appliquer (i) de la proposition (4) dans [6] avec

$$y(t) = \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}^2, \quad t_0 = t_*, \quad t_1 = \infty, \quad \gamma_0 = g(\underline{\rho}),$$

et

$$C = C_{N_2}(g(\underline{\rho})) \left( 1 + \sup_{t \geq t_*} \|\nabla u(t)\|_{L^2}^2 \right).$$

Ainsi, avec (2.27), nous avons atteint (2.19). ■

**(Cas  $\alpha = 0$ ).** Pour le cas où  $\alpha = 0$ , nous ne pouvons pas utiliser le fait que  $u(x, t)$  est borné en dessous par la constante positive  $\rho$ , nous devons donc introduire ici des arguments plus compliqués.

Notre résultat pour le cas  $\alpha = 0$  est le suivant.

**Lemme 2.3** *Soient  $\alpha = 0$  et toutes les hypothèses du lemme (2.2) sauf (2.14) soient satisfaites. Supposons que les conditions (2.2) et (2.5) sont satisfaites. Alors il existe une constante  $C_N$  telle que*

$$\sup_{t > 0} (\|\nabla N_1(t)\|_{L^2} + \|\nabla N_2(t)\|_{L^2}) \leq C_N. \quad (2.29)$$

Pour plus de détail sur la preuve de ce Lemme voir [9].

## 2.7 Gonflement partiel et gonflement complet

Le processus du gonflement mitochondrial dépend de la concentration locale en ions calcium. Si la concentration initiale  $u_0$  reste en dessous du seuil d'initiation  $C^-$  en tous les points  $x \in \Omega$ , et si  $N_2(x, 0) \equiv 0$ , alors aucun gonflement ne se produira et nous avons  $N_i(x, t) \equiv N_{i,0}(x) \quad \forall x \in \Omega, i = 1, 2, 3$ .

Un autre scénario possible qui peut être observé dans les expériences est le **gonflement partiel** ».

Cela se produit lorsque la concentration initiale de calcium se situe au-dessus de  $C^-$  dans une petite région, mais diminue en raison de la diffusion et tombe en dessous du seuil d'initiation finalement, disons à  $T_p > 0$ . Cela conduit au fait que  $N_1(x, t) = N_1(x, T_p) \forall t \geq T_p$  et après  $T_p$ ,  $N_2(x, t) \downarrow N_2^\infty(x)$ ,  $N_3(x, t) \uparrow N_3^\infty(x)$  comme  $t \uparrow \infty$ . Troisièmement, si la distribution initiale du calcium avec l'influence de la rétroaction positive est suffisamment élevée, alors il se produit un "**gonflement complet**", ce qui signifie  $N_1(x, t) \rightarrow 0$ ,  $N_2(x, t) \rightarrow 0$ ,  $N_3(x, t) \rightarrow \bar{N}(x)$  pour tout  $x \in \Omega$  comme  $t \rightarrow \infty$ .

### 2.7.1 Gonflement partiel

On considère d'abord le cas où  $\alpha \in (0, C^-)$ .

**Cas 1.**  $0 < \alpha < C^-$ .

Pour ce cas, il se produit le gonflement partiel. Plus précisément, nous avons :

**Théorème 2.2** *Soit toutes les hypothèses du lemme (2.3) satisfaites et soit  $\alpha \in (0, C^-)$ . Alors il y a un temps fini  $T_p > 0$  tel que*

$$N_1(x, t) = N_1(x, T_p) \quad \forall t \geq T_p, \quad (2.30)$$

et les convergences exponentielles suivantes sont vérifiées.

$$\left\{ \begin{array}{ll} N_2(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 & \text{dans } \mathcal{O}(e^{-g(\underline{\rho})t}) \text{ pour p.p } x \in \Omega, \\ N_3(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \bar{N}(x) - N_1(x, T_p) & \text{dans } \mathcal{O}(e^{-g(\underline{\rho})t}) \text{ pour p.p } x \in \Omega, \\ \|u(t) - \alpha\|_{L^2}^2 \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 & \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_1 t}), \\ \|\nabla u(t)\|_{L^2}^2 \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 & \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_1 t}), \end{array} \right.$$

où  $\underline{\rho} = \rho(T_p) = \min(\rho(T_p), \rho_0)$  avec  $\rho(\cdot)$  précédemment donné dans la proposition (2.2) et  $\gamma_1$  est tout nombre satisfaisant  $0 < \gamma_1 < \min(\frac{d_1}{C_F}, 2g(\underline{\rho}))$ . Ici, la terminologie  $v(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} v^\infty$  dans  $\mathcal{O}(e^{-kt})$  signifie qu'il existe une constante  $C > 0$  telle que

$$|v(t) - v^\infty| \leq C e^{-kt} \quad \text{pour tout } t \geq T_p.$$

**Preuve.** Voir [9]. ■

**Cas 2.**  $\alpha = 0$ . Nous considérons ensuite le cas où  $\alpha = 0$ . Dans ce cas, il se produit également un gonflement partiel.

Cependant le comportement asymptotique de  $N_2(x, t)$  est assez différent de celui du cas précédent.

**Théorème 2.3** *Soit toutes les hypothèses du lemme (2.4) satisfaites. Alors il existe un temps fini  $T_p > 0$  tel que (2.30) soit vrai. De plus, si  $g(s)$  est monotone croissant en  $[0, \rho_0]$  ( $\rho_0$  est le paramètre donné dans la condition (2.2)) et s'il existe  $T_1 \in [0, \infty)$  et  $\rho_1 > 0$  tel que  $N_2(x, T_1) \geq \rho_1$  pour p.p  $x \in \Omega$ . Alors il existe  $\rho_2 > 0$  tel que*

$$N_2^\infty(x) \geq \rho_2 \quad \text{p.p } x \in \Omega.$$

**Preuve.** Voir [9] ■

**Remarque 2.5** *Les deux hypothèses suivantes sont des conditions suffisantes pour*

$$N_2(T_1, x) \geq \rho_1 > 0 \text{ pour p.p } x \in \Omega \text{ avec } T_1 \in [0, \infty).$$

(1)

$$\inf_{x \in \Omega} N_2(x, 0) > 0.$$

(2)

$$\begin{aligned} \inf_{x \in \Omega} u(x, 0) &> C^-, \\ \inf_{x \in \Omega} N_1(x, 0) &> 0 \end{aligned}$$

et  $f(s)$  est strictement monotone croissant sur  $[C^-, C^- + \delta_0]$ .

En fait, il est clair que nous pouvons prendre  $T_1 = 0$  pour le cas (1). Comme pour le cas (2), par hypothèse, il existe  $t_1 > 0$  et  $\bar{\rho}_1 > 0$  tel que

$$f(u(x, t)) N_1(x, t) \geq \bar{\rho}_1 > 0 \text{ pour tout } t \in [0, t_1].$$

On note ici que  $N_2$  satisfait

$$\frac{\partial N_2(x, t)}{\partial t} \geq f(u(x, t)) N_1(x, t) - g^* N_2(x, t).$$

Par conséquent, nous obtenons

$$N_2(x, t) \geq e^{-g^* t} \int_0^t e^{g^* s} f(u(s, x)) N_1(s, x) ds \geq \bar{\rho}_1 t \text{ pour tout } t \in [0, t_1].$$

On peut donc prendre  $T_1 = t_1$  et  $\rho_1 = \bar{\rho}_1 t_1$ .

## 2.7.2 Gonflement complet

Nous considérons ici le cas où  $C^- < \alpha$ .

**Théorème 2.4** *Soit  $C^- < \alpha$ , alors il existe un certain  $T_c > 0$  tel que les convergences exponentielles suivantes soient vérifiées.*

$$\left\{ \begin{array}{ll} N_1(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 & \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\eta_1 t}) \text{ pour p.p } x \in \Omega \\ N_2(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 & \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\eta_2 t}) \text{ pour p.p } x \in \Omega \\ N_3(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \bar{N}(x) & \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\eta_2 t}) \text{ pour p.p } x \in \Omega \\ \|u(t) - \alpha\|_{L^2}^2 \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 & \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_2 t}) \\ \|\nabla u(t)\|_{L^2}^2 \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 & \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_2 t}), \end{array} \right.$$

où  $\eta_1$  est un nombre positif dépendant de  $f(\cdot)$  et  $C^- + \delta_0$ ,  $\eta_2$  est un nombre quelconque satisfaisant  $0 < \eta_2 < \min(\eta_1, g(\underline{\rho}))$  avec  $\underline{\rho} = \underline{\rho}(T_c) > 0$  et  $\gamma_2$  est tout nombre satisfaisant

$0 < \gamma_2 < \min\left(\frac{d_1}{C_F}, 2\eta_2\right)$ . Ici, la terminologie  $v(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} v^\infty$  dans  $\mathcal{O}(e^{-kt})$  signifie qu'il existe une constante  $C > 0$  telle que

$$|v(t) - v^\infty| \leq C e^{-kt} \quad \text{pour tout } t \geq T_c.$$

**Preuve.** La convergence uniforme de  $u(x, t)$  vers  $\alpha$  implique que pour tout  $\beta \in (0, \alpha - C^-)$ , il existe un temps fini  $T_c = T_c(\beta) > 0$  tel que

$$u(x, t) \geq C^- + \beta > C^- \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_c.$$

Afin de dériver la positivité stricte de  $f(u(x, t))$ , nous devons distinguer deux cas conformément à la condition (2.3) :

**(i)** Cas où  $\beta \geq \delta_0$  ( $\delta_0$  est le paramètre apparaissant dans la condition (2.3))

Puisque  $u(x, t) \geq C^- + \beta \geq C^- + \delta_0$ , il résulte de (iii) de la condition (2.3) que

$$f(u(x, t)) \geq f(C^- + \delta_0) > 0 \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_c.$$

**(ii)** Cas où  $0 < \beta \leq \delta_0$

Dans ce cas, puisque  $u(x, t) \in [C^- + \beta, C^- + \delta_0]$ , à partir de (ii) de la condition (2.3), on a

$$f(u(x, t)) \geq \eta_0 := \min\{f(s); s \in [C^- + \beta, C^- + \delta_0]\} > 0 \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_c.$$

En résumé, nous concluons

$$f(u(x, t)) \geq \eta_1 := \min(f(C^- + \delta_0), \eta_0) > 0 \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_c. \quad (2.31)$$

En remplaçant (2.31) par (2.2), on obtient l'estimation de décroissance exponentielle pour  $N_1(x, t)$  :

$$N_1(x, t) \leq N_1(x, T_c) e^{-\eta_1(t-T_c)} \leq \|\bar{N}\|_{L^\infty} e^{\eta_1 T_c} e^{-\eta_1 t} \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_c.$$

De plus en substituant ceci dans (2.3) et en utilisant (20) dans [9], nous obtenons

$$\begin{cases} \frac{\partial N_2(x, t)}{\partial t} \leq C_0 e^{-\eta_1 t} - g(\underline{\rho}) N_2(x, t) \\ \underline{\rho} = \underline{\rho}(T_c) \\ C_0 = f^* \|\bar{N}\|_{L^\infty} e^{\eta_1 T_c}. \end{cases} \quad (2.32)$$

Soit  $\eta_2$  un nombre quelconque satisfaisant

$$0 < \eta_2 < \min(\eta_1, g(\underline{\rho})).$$

Puis en (2.32), on obtient facilement

$$\frac{\partial (e^{\eta_2 t} N_2(x, t))}{\partial t} \leq C_0 e^{-(\eta_1 - \eta_2)t} \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_c. \quad (2.33)$$

Donc en intégrant (2.33) sur  $(T_c, t)$ , on obtient la décroissance exponentielle de  $N_2(x, t)$  :

$$N_2(x, t) \leq \left( e^{\eta_2 T_c} \|\bar{N}\|_{L^\infty} + \frac{C_0}{\eta_1 - \eta_2} e^{-(\eta_1 - \eta_2) T_c} \right) e^{-\eta_2 t} \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_c.$$

Par analogie avec le cas précédent, la loi de conservation associée à la décroissance exponentielle obtenue ci-dessus implique

$$N_3^\infty(x) = \bar{N}(x) \quad \text{et} \quad N_3(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} \bar{N}(x) \quad \text{dans} \quad \mathcal{O}(e^{-\eta_2 t}) \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_c.$$

La convergence exponentielle de  $\|u(t) - \alpha\|_{L^2}^2$  et  $\|\nabla u(t)\|_{L^2}^2$  peut être déduit du même raisonnement que pour le cas de gonflement partiel dans le théorème (2.2) avec  $g(\rho)$  remplacé par  $\eta_2$ . ■

**Remarque 2.6** Si  $C^- < \alpha$  et  $u_0(x) \geq \alpha$ , alors les assertions du théorème (2.4) sont vraies sans supposer aucune condition de structure sur  $f$  et  $g$  sauf la condition (2.1). En effet, soit  $\underline{u}^\alpha(x, t) \equiv \alpha$ , alors  $\underline{u}^\alpha$  satisfait

$$\begin{cases} \frac{\partial \underline{u}^\alpha(x, t)}{\partial t} - d_1 \Delta \underline{u}^\alpha = 0 \leq d_2 g(\underline{u}^\alpha) N_2 & \text{dans } \Omega \\ -\frac{\partial \underline{u}^\alpha}{\partial \nu} = a(x)(\underline{u}^\alpha - \alpha) & \text{sur } \partial\Omega. \end{cases}$$

De plus, si la proposition (2.1) est satisfaite, nous déduisons que

$$u(x, t) \geq \underline{u}^\alpha(x, t) \equiv \alpha \quad \text{pour tout } t > 0 \text{ et p.p } x \in \Omega.$$

Nous pouvons donc répéter les mêmes arguments dans la démonstration du théorème (2.4).

# Chapitre 3

## Simulations numériques

### 3.1 Simulations numériques.

Dans ce chapitre on applique les résultats précédents sur le comportement à longterm avec des simulations numériques.

Pour cela, nous devons spécifier les fonctions appropriées  $f(u)$  et  $g(u)$ . Après [4], [5], nous choisissons

$$f(u) = \begin{cases} 0, & 0 \leq u \leq C^-, \\ \frac{f^*}{2} \left( 1 - \cos \left( \frac{(u - C^-) \pi}{C^+ - C^-} \right) \right), & C^- \leq u \leq C^+, \\ f^*, & u > C^+, \end{cases} \quad (3.1)$$

et

$$g(u) = \begin{cases} \frac{g^*}{2} \left( 1 - \cos \left( \frac{u\pi}{C^+} \right) \right), & 0 \leq u \leq C^+ \\ g^*, & u > C^+. \end{cases} \quad (3.2)$$

Les paramètres du modèle utilisés sont résumés dans le tableau 1. Ils ont été choisis principalement pour soutenir, démontrer et mettre en valeur les résultats mathématiques. Comme dans [4], et comme domaine  $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ , nous choisissons un disque de diamètre 1. Dans nos simulations, nous utilisons les données initiales radialement symétriques

$$u(0, x) = 2C^+ \left[ \left( 1 - \sqrt{x_1^2 + x_2^2} \right) \left( 1 + \sqrt{x_1^2 + x_2^2} \right) \right]^4, \\ r : = \sqrt{x_1^2 + x_2^2} \quad x \in \Omega$$

et

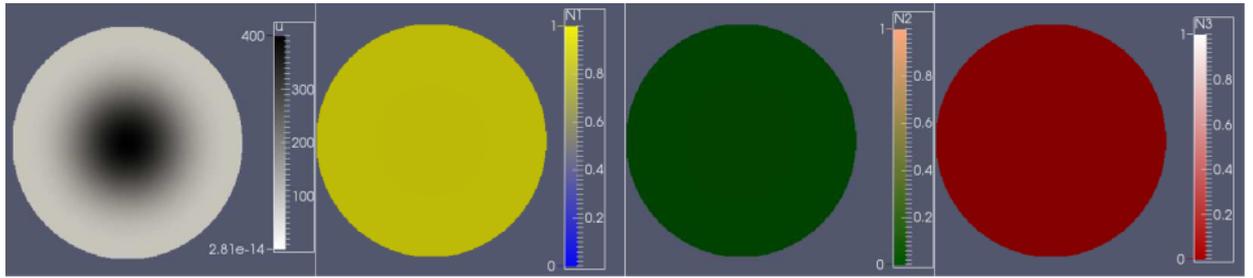
$$\begin{aligned} N_1(0, x) &= 1, \\ N_2(0, x) &= 0, \\ N_3(0, x) &= 0, \quad x \in \Omega, \end{aligned}$$

c'est-à-dire que nous supposons que le gonflement initial n'a pas encore été initié.

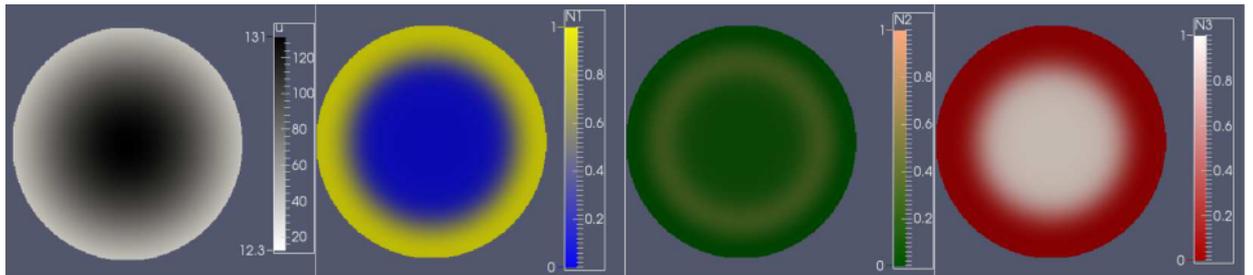
Selon les théorèmes (2.2), (2.3), (2.4), la valeur de concentration  $\alpha$  des ions  $Ca^{2+}$ , par rapport au seuil d'induction de gonflement  $C^-$  est importante pour le comportement qualitatif des solutions. C'est le paramètre que nous faisons varier dans nos simulations. Nous choisissons  $\alpha \in \{0, 10, 17, 25, 100, 250\}$ . La première de ces valeurs reflète la situation du théorème (2.4), les deux valeurs suivantes représentent le cas  $0 < \alpha < C^-$  du théorème (2.2), et les trois plus grandes valeurs correspondent à  $C^- < \alpha$  comme dans le théorème (2.4). Notons que pour la plus grande valeur, nous avons  $\alpha > C^+$ , alors que  $C^- < \alpha < C^+$  est valable pour les deux autres valeurs.

Paramètre	symbole	valeur	remarque
seuil de gonflement inférieur (initial)	$C^-$	20	varié
seuil de gonflement supérieur (maximum)	$C^+$	200	
taux de transition maximal pour $N_1 \rightarrow N_2$	$f^*$	1	
taux de transition maximal pour $N_2 \rightarrow N_3$	$g^*$	1	
coefficient de diffusion	$d_1$	0.2	varié
paramètre de rétroaction	$d_2$	30	

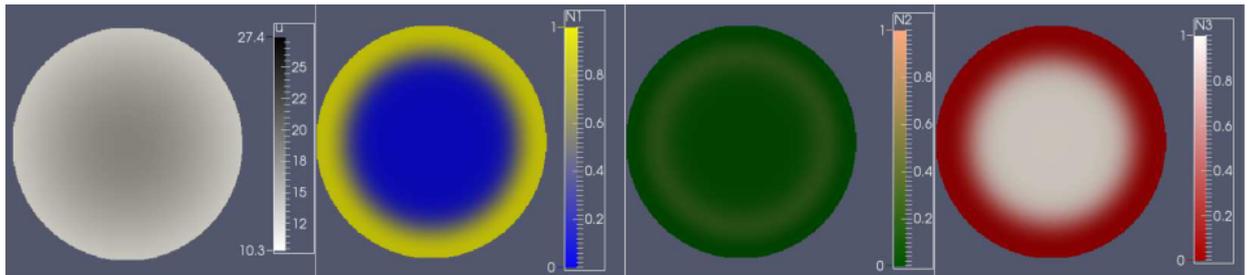
TABLEAU 1. Valeurs des paramètres par défaut, voir [5]



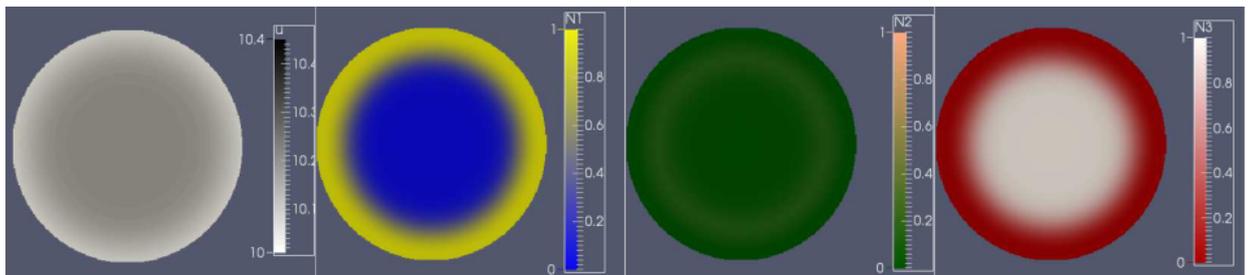
$t = 0.01$



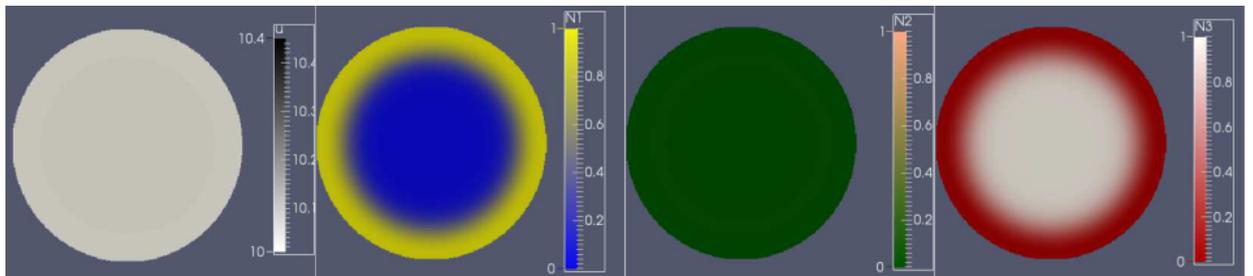
$t = 4.89$



$t = 19.5$



$t = 68.3$



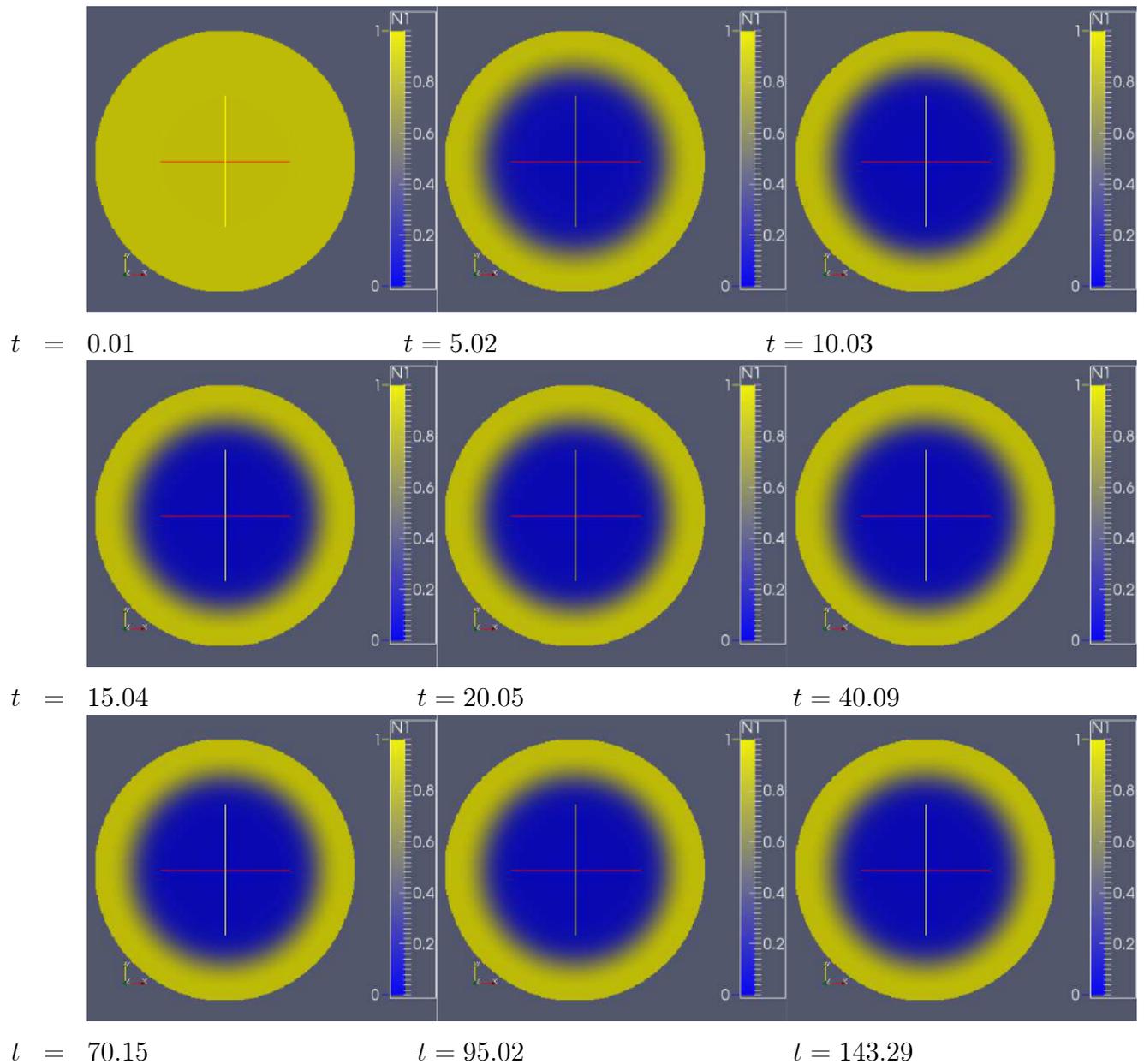
$t = 390$

**FIGURE 1.** Simulation de modèle avec  $\alpha = 10 < C^-$  :  $u$ ,  $N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$  sont représentés pour les temps sélectionnés.

Dans la figure 1, on montre que pour des instances de temps sélectionnées  $u, N_1, N_2, N_3$  pour la simulation avec une concentration d'ions calcium externe  $\alpha = 10 < C^-$ .

Les résultats numériques confirment l'analyse du théorème (2.2) : La concentration en ions calcium atteint finalement  $u = \alpha$  partout. La population mitochondriale non gonflée  $N_1$  reste inchangée après une période initiale. En particulier, nous notons que dans une couche proche de la frontière, presque aucun gonflement n'est induit, alors que dans le noyau interne un gonflement est induit partout. La population mitochondriale  $N_2$  à l'état de gonflement intermédiaire passe finalement à 0 partout.

Enfin, les mitochondries complètement gonflées atteignent des valeurs proches de 1 dans le noyau interne et proches de 0 dans une couche externe à la frontière, reflétant la distribution de  $N_1$ .



**FIGURE 2.** Simulation de modèle avec  $\alpha = 10 < C^-$  : Montréest  $N_1$  pour les temps sélectionnés.

Pour le cas  $\alpha = 0$ , on montre dans la figure 2 la distribution spatiale des mitochondries non gonflées  $N_1$  pour des instances de temps sélectionnées. Comme prévu dans le théorème (2.3), cette distribution ne change pas après un certain temps fini. Notons que la deuxième partie de l’assertion du théorème (2.3), une assertion sur les mitochondries en phase de gonflement,  $N_2$ , ne s’applique pas au cas de nos conditions initiales, qui sont choisies telles qu’à la frontière du domaine  $u = 0$ .

Etant donné que la condition aux limites impose également de très petites valeurs pour  $u$  à la frontière pour  $t > 0$ , le seuil de gonflement  $C^-$  n’y est jamais dépassé, d’où l’hypothèse du théorème que  $N_2(T_1, x) > \rho_1$  pour presque partout pour certains  $\rho_1$  positifs n’est pas satisfait (voir la remarque (2.5)).

---

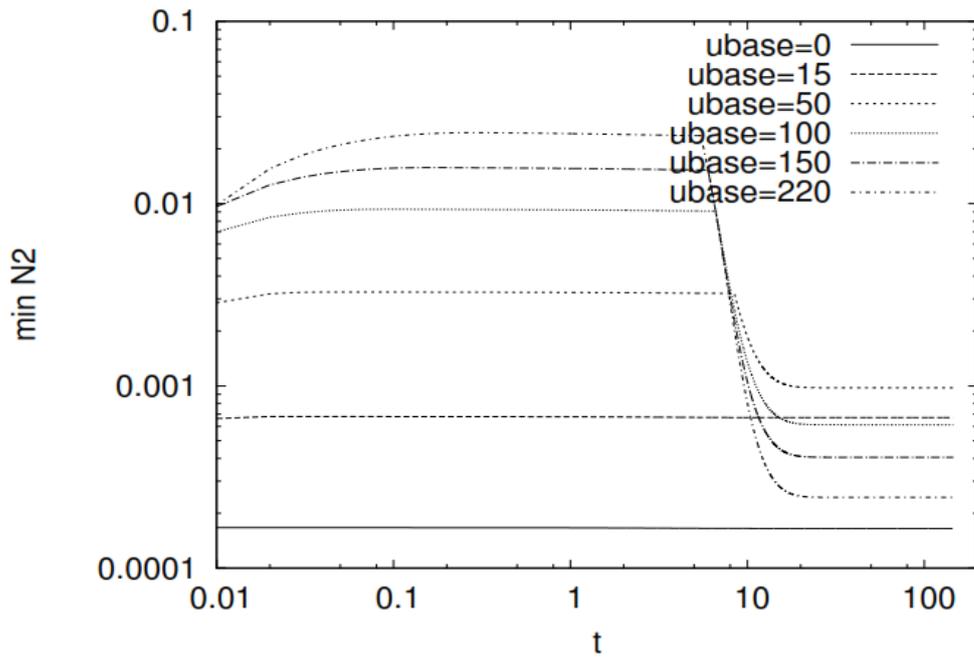
Pour illustrer cette affirmation, nous avons exécuté un deuxième ensemble de simulations, avec des conditions initiales différentes pour  $u$ , choisies de telle sorte qu'initialement  $u > 0$  partout dans le domaine. Plus précisément, nous avons utilisé les données initiales définies à l'aide de

$$u_0(x) = u_{base} + 2C \frac{\tilde{u}(x)}{\|\tilde{u}\|_\infty} \quad (3.3)$$

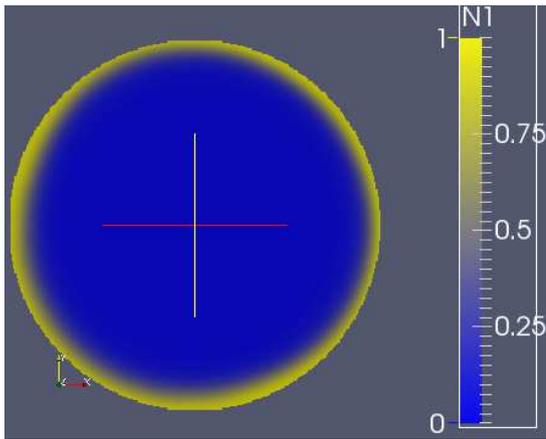
où l'hétérogénéité  $\tilde{u}$  est définie comme

$$\tilde{u}(x) = 2e^{-2\sqrt{x_1^2+x_2^2}} + \sin((x+y)\pi) + 1 \quad (3.4)$$

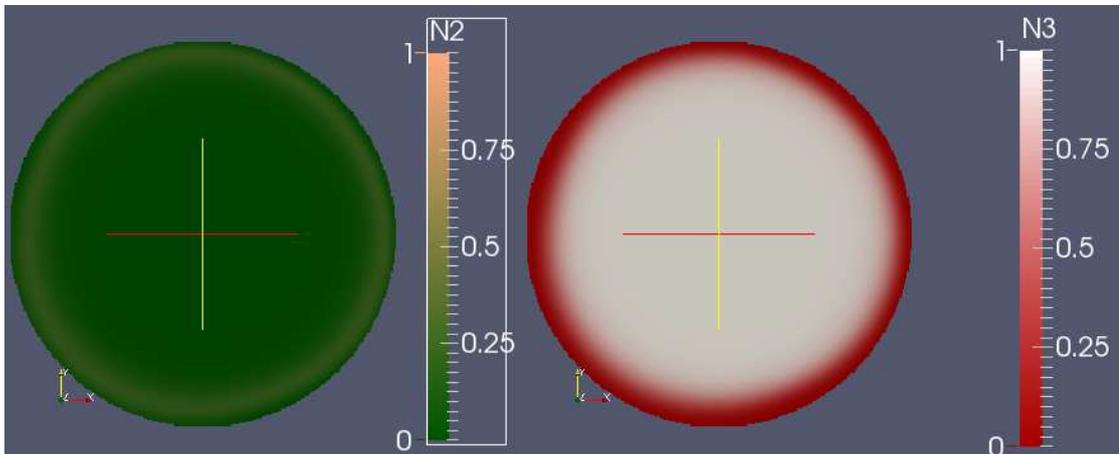
et la concentration de base  $u_{base} \in \{0, 15, 50, 100, 150, 220\}$  a été modifiée.



A



B



C

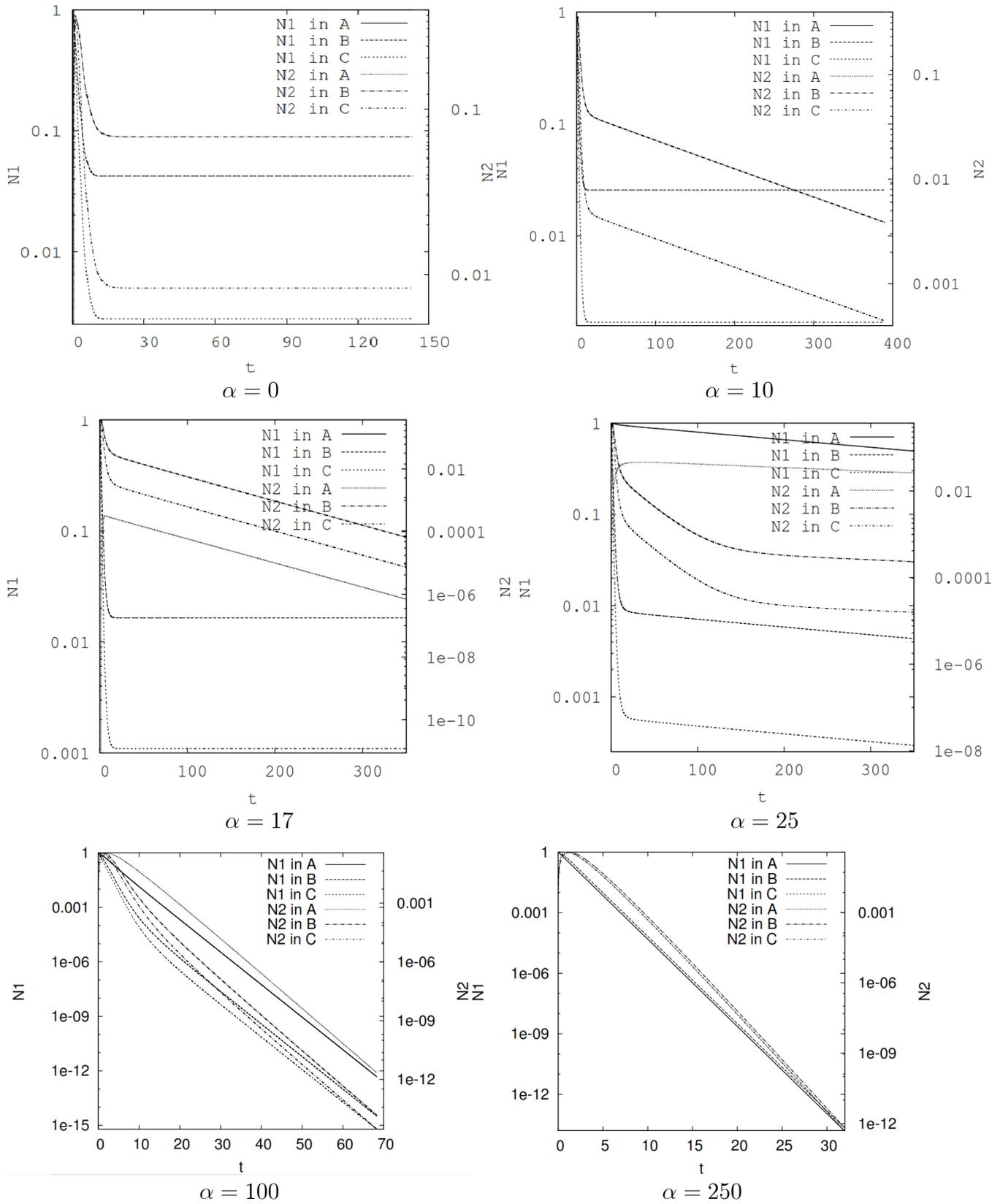
D

Figure 3

Dans la **FIGURE 3**. Simulation pour illustrer le gonflement partiel dans le théorème (2.3), en utilisant les données initiales : la valeur minimale de  $N_2$  en fonction du temps pour différentes concentrations d'ions calcium de  $u_{base}$  (A), ainsi que l'état d'équilibre distributions pour  $N_1$  (B),  $N_2$  (C) et  $N_3$  (D) dans le cas  $u_{base} = 100$ .

Sur la figure 3, nous représentons les valeurs minimales de  $N_2$  en  $\Omega$  en fonction de  $t$  pour ces différents choix. On observe que dans tous les cas  $N_2$  est borné par le bas par une constante qui dépend des données initiales. Pour les concentrations de base  $u_{base} > C^-$ , la valeur minimale des plateaux  $N_2$  commence d'abord à un niveau élevé (plus l' $u_{base}$  est élevé, puis à un certain  $T^*$  (plus le  $u_{base}$  est petit) commence à chuter à une valeur inférieure (plus le  $u_{base}$  supérieur) qu'il atteint finalement. Également dans la figure 3, nous représentons le graphique

pour  $u_{base} = 100$  la distribution spatiale des populations mitochondriales  $N_1, N_2, N_3$  à l'état d'équilibre, montrant que  $N_1 > 0$  une couche proche de la frontière, illustrant un gonflement partiel. Non pas que les hétérogénéités spatiales des données initiales de  $u$  aient été largement effacées et que des populations mitochondriales presque, mais pas exactement, à symétrie radiale soient trouvées. L'absence de symétrie radiale complète est due au fait que près de la limite  $u$  tombe rapidement en dessous du seuil d'induction de gonflement  $C^-$ , empêchant une nouvelle initiation du gonflement à cet endroit. En raison de la diffusion, la concentration en ions calcium atteint finalement 0 partout (données non présentées).



**FIGURE 4.** Populations de mitochondries  $N_1$  et  $N_2$  en fonction du temps en trois

points du domaine sur une ligne passant par le point central :  $A$  (près de la frontière),  $B$  (à mi-chemin entre la frontière et le centre),  $C$  (au centre), pour six valeurs différentes de la concentration externe en ions calcium  $\alpha$ .

Pour vérifier la convergence exponentielle à long terme des solutions, nous traçons dans la figure 4 pour chacun de nos choix des densités de population mitochondriale  $N_1$  et  $N_2$  en fonction du temps pour trois points différents du domaine qui se trouvent sur une ligne passant par son centre : point  $A$  est proche de la limite,  $B$  à mi-chemin entre la limite et le centre et  $C$  est proche du centre.

Dans tous les cas, pour un  $t$  assez grand, ces courbes sont des lignes inclinées négatives dans l'échelle logarithmique, indiquant une diminution exponentielle.

Dans le cas  $\alpha = 250$  très rapidement, la concentration en ions calcium est supérieure à  $C^+$  dans tout le domaine conduisant à des taux de gonflement maximum partout, d'où les courbes correspondantes en tous points se superposent. Dans les cas  $\alpha = 25$  et  $\alpha = 100$ , un gonflement complet se produit, c'est-à-dire que  $N_1$  et  $N_2$  vont tous deux à 0 dans les trois points, où les courbes des populations correspondantes ont la même pente ou une pente similaire. Dans les cas  $\alpha = 10$  et  $\alpha = 17$ , où un gonflement partiel est observé,  $N_1$  atteint des tangentes horizontales pour  $t$  grand alors que les courbes pour  $N_2$  diminuent. Notez que la convergence de  $N_2$  est beaucoup plus lente pour la concentration d'ions calcium externe inférieure  $\alpha = 10$  que pour  $\alpha = 17$ . Dans le cas  $\alpha = 0$ ,  $N_1$  et  $N_2$  ont finalement des tangentes horizontales.

Dans les deux simulations avec les plus faibles concentrations d'ions calcium externes,  $\alpha = 0$  et  $\alpha = 10$  aucun gonflement n'est induit au point  $A$  proche de la frontière, et  $N_1$  reste à l'unité, alors que  $N_2 = N_3 = 0$ .

La simulation pour le cas  $\alpha > C^-$ , c'est-à-dire le théorème (2.4), sur la figure 4 montre que pour les plus grandes concentrations d'ions calcium,  $\alpha = 100$  et  $\alpha = 250$  à la fois  $N_1$  et  $N_2$  convergent vers 0 et donc un gonflement complet se produit. Pour le cas restant  $\alpha = 25 > C^-$ , c'est-à-dire le cas avec la plus faible concentration d'ions calcium externes,  $N_1$  et  $N_2$  finissent également par diminuer, mais la simulation a été arrêtée avant que les deux populations ne se rapprochent de 0. La comparaison des cas pour un  $\alpha \in \{25, 100, 250\}$  montre, comme le suggère l'analyse, que le taux de déclin des populations  $N_1$  et  $N_2$  dépend des données de limite.

## 3.2 Conclusion.

Biologiquement, la convergence de  $u(x, t)$  vers  $\alpha$  est exactement le résultat attendu. Du  $Ca^{2+}$  supplémentaire est retiré de la cellule et le gradient de calcium est à nouveau stabilisé. De plus, nous avons une classification complète du gonflement, c'est-à-dire  $\alpha > C^-$  conduisant à un gonflement complet et  $\alpha < C^-$  induisant un gonflement partiel. Ici, il est intéressant de se prendre la relation avec la classification du gonflement partiel et complet, obtenue pour le modèle dans [6], où il est montré que

- $u$  converge vers une fonction constante  $u_\infty$  et  $N_2 \rightarrow 0$  comme  $t \rightarrow \infty$ ,
- Si  $u_\infty < C^-$ , alors un gonflement partiel se produit,
- Si  $C^- < u_\infty$ , alors un gonflement complet se produit. Le seuil de  $C^-$  pour déterminer un gonflement partiel ou un gonflement complet est donné par  $u_\infty$  pour le modèle et

$\alpha$  pour notre modèle . La fonction de constante limite  $u_\infty$  dépend fortement des choix des valeurs des paramètres et des données initiales.

Au contraire,  $\alpha$  ne dépend que de la concentration en ions calcium extracellulaire constante  $C_{ext}$  et du gradient de concentration  $\beta$ . En ce sens, notre modèle est considéré comme plus robuste que le modèle.

---

## Conclusion générale

Dans ce mémoire on a étudié un problème biologique, il s'agit d'une synthèse du papier [9], plus précisément on a consacré sur l'effet des conditions aux limites de type Robin dans un modèle pour un gonflement des mitochondries dans un organisme vivant. C'est un modèle couplé **EDP** / **EDO** pour les variables dépendantes de la contraction des ions calcium et trois fractions de mitochondries qui se distinguent par leur état d'activité de gonflement. Le modèle suppose que la frontière est une 'membrane' perméable, à travers lequel les ions calcium peuvent à la fois entrer ou sortir de la cellule.

La fonction principale des mitochondries est de produire de l'**ATP** comme source d'énergie chimique pour de nombreuses cellules. Cependant, ces organites enfermés à double membrane jouent également un rôle important dans la mort cellulaire par leur capacité à déclencher l'apoptose. L'un des facteurs clés de ce processus est la perméabilisation de la membrane mitochondriale interne, entraînant le gonflement de la matrice mitochondriale.

Sous des hypothèses biologiquement pertinentes sur les données, on a montré la bonne pose des solutions du modèle et étudié le comportement asymptotique de ses solutions.

Finalement on a augmenté l'analyse du modèle avec des simulations informatiques qui illustrent les résultats théoriquement obtenus.

# Bibliographie

- [1] S. Brenner, Poincaré-Friedrichs inequalities for piecewise  $H^1$  functions, *SIAM J. Numer. Anal.*, **41** (2003), 306-324.
- [2] H. Brézis, *Opérateurs Maximaux Monotones et Semigroupes de Contractions dans un Espace de Hilbert*, North Holland, Amsterdam, The Netherlands, 1973.
- [3] H. Brézis, Monotonicity methods in Hilbert spaces and some applications to nonlinear partial differentialequations, in *Contributions to Nonlinear Functional Analysis* (ed. E. H. Zarantonello), *Academic Press*, (1971),101-179.
- [4] M. A. Efendiev, M. Ôtani and H. J. Eberl, A coupled PDE/ODE model of mitochondrial swelling : Large-time behavior of homogeneous Dirichlet problem, *Journal of Coupled Systems and Multiscale Dynamics*, **3** (2015).1-13.
- [5] S. Eisenhofer, A coupled system of ordinary and partial differential equations modeling the swelling of mitochondria, PhD Dissertation, TU Munich, 2013.
- [6] S. Eisenhofer, M. A. Efendiev, M. Ôtani, S. Schulz and H. Zischka, On a ODE-PDE coupling model of the mitochondrial swelling process, *Discrete and Continuous Dynamical Syst. Ser. B*, **20** (2015), 1031-1057.
- [7] S. Eisenhofer, F. Toókos, B. A. Hense, S. Schulz, F. Filbir and H. Zischka, A mathematicalmodel of mitochondrial swelling, *BMC Research Notes*, **3** (2010), p67.
- [8] G. Kroemer, L. Galluzzi and C. Brenner, Mitochondrial membrane permeabilization in cell death, *Physiological Reviews*, **87** (2007), 99-163.
- [9] Messoud Efendiev, Mitsuharu Ôtani, Hermann J. Eberl. mathematical analysis Of an *in vivo* model of mitochondrial swelling. *Discrete & Continuous Dynamical Systems*, *2017*, *37(7)* : 4131-4158. Received October 2016 ; revised February 2017.
- [10] M. Ôtani, Nonmonotone perturbations for nonlinear parabolic equations associated with subdifferential operators, Cauchy problems, *J. Differential Equations*, **46** (1982), 268-299.
- [11] V. Petronilli, C. Cola, S. Massari, R. Colonna and P. Bernardi, Physiological effectors modify voltage sensing by the cyclosporin A-sensitive permeability transition pore of mitochondria, *Journal of Biological Chemistry*, **268** (1993), 21939-21945.
- [12] R. Rizzuto and T. Pozzan, Microdomains of intracellular  $Ca^{2+}$  : Molecular determinants and functional consequences, *Physiological Reviews*, **86** (2006), 369-408.
- [13] R. Temam, *Infinite-Dimensional Dynamical Systems in Mechanics and Physics*, SpringerVerlag, New York, 1997.

- [14] H. Triebel, *Interpolation Theory, Function Spaces, Differential Operators*, J.A. Barth, 1995.
- [15] H. Zischka, N. Larochette, F. Hoffmann, D. Hamöller, N. Jägemann, J. Lichtmanegger, L. Jennen, J. Müller-Höcker, F. Roggel, M. Göttlicher, A. M. Vollmar and G. Kroemer, Electrophoretic analysis of the mitochondrial outer membrane rupture induced by permeability transition, *Analytical Chemistry*, **80** (2008), 5051-5058.
- [16] [cermics.enpc.fr/~ehrlachv/espacesLp.pdf](http://cermics.enpc.fr/~ehrlachv/espacesLp.pdf)
- [17] [fr.wikipedia.org/wiki/Lemme\\_de\\_Gr%C3%B6nwall](http://fr.wikipedia.org/wiki/Lemme_de_Gr%C3%B6nwall)
- [18] [www.bibmath.net/dico/index.php?action=affiche&quoi=.c/convexfonc.html](http://www.bibmath.net/dico/index.php?action=affiche&quoi=.c/convexfonc.html)
- [19] [www.edu.upmc.fr/uel/mathematiques/intimp/apprendre/chapitre1/ecran2.htm](http://www.edu.upmc.fr/uel/mathematiques/intimp/apprendre/chapitre1/ecran2.htm)