

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABDELHAMID IBN BADIS - MOSTAGANEM
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET DE L'INFORMATIQUE
DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
FILIÈRE : MATHÉMATIQUES



MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Pour l'Obtention du Diplôme de Master en Mathématiques délivré par

Université de Mostaganem

Spécialité "Modélisation, Contrôle et Optimisation"

présenté par :

SLIMANI Mohammed

THEME :

**Sur Un Modèle De Couplage EDO-EDP Du Processus De Gonflement
De La Mitochondrie**

soutenu le 30 Juin 2022

Devant le jury composé de :

Président :	BECHAOUI Khadidja	M.A.A	UMAB
Examineur :	DJILALI Laid	M.C.A	UMAB
Encadreur :	MENAD Abdallah	M.C.A	UMAB

Année Universitaire : 2021 / 2022

M
A
S
T
E
R

Remerciements

Au nom de Dieu, prière et paix soient sur le Messager de Allah, notre maître et bien-aimé **Mohammed**, la meilleure prière et la meilleure livraison. Après cela, nous remercions Allah beaucoup pour la force et le courage qu'il nous a donnés afin de compléter cet article au mieux.

Je tiens à remercier à Monsieur **A. MENAD** l'encadreur de ce mémoire, de m'avoir accueilli, encadré tout au long de ce travail. J'exprime mon grand respect et ma gratitude pour son soutien, ses conseils et sa précision scientifique tout au long de sa supervision de ce l'article.

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

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

Enfin, je remercie **mon père** et **ma mère** avec le cœur de Dieu. Je dédie cet humble travail à son âme pure, priant Dieu Tout-Puissant d'avoir pitié d'elle et de l'entrer au paradis, si Dieu le veut. Je les remercie chaleureusement pour l'attention, le soutien et la confiance qu'ils m'ont accordés durant ces longues années.

Je remercie également tous **mes frères**, **ma famille** et **mes amis** qui m'ont soutenu et soutenu tout au long de ces années.

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.

Je tiens ici à exprimer ma gratitude aux personnes qui m'ont aidé et soutenu pendant la période de thèse. Je tiens à remercier mes collègues et amis pour cela au fil des ans; Je m'excuse également de ne pouvoir tous les mentionner ici.

***** Merci à tous *****

SLIMANI Mohammed



تورم الميتوكوندريا له تأثير كبير على الكائنات الحية متعددة الخلايا لأنه يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج.

في هذه المذكرة سوف نقدم نموذجا رياضيا جديدا لهذه الظاهرة. كحادثة ، فإنه يتضمن تأثيرات مكانية ، والتي لها أهمية كبيرة لعملية الجسم الحي. يأخذ نموذجا في هذه الدراسة ثلاث مجموعات فرعية من الميتوكوندريا تختلف في درجة التورم. حيث يعتمد تطور هذه المجموعات على تركيز الكالسيوم الحالي ويتم وصفه بواسطة نظام من ODEs ، في حين أن انتشار الكالسيوم يتم تصميمه بواسطة معادلة التفاعل والانتشار مع مراعاة التأثيرات المكانية. نقوم بتحليل النموذج المشتق فيما يتعلق بوجود الحلول وسلوكها لفترة طويلة والحصول على كلاسيكية رياضية كاملة لعملية التورم.

Abstract

Mitochondrial swelling has huge impact to multicellular organisms since it triggers apoptosis . In this paper, we will present a new mathematical model for this phenomenon. As a modernist, it includes spatial effects. , which is of great importance to the process of the living body. Our model in this study takes three subgroups of mitochondria that vary in degree of swelling. The development of these groups depends on the current calcium concentration and is described by a system of ODEs, The spread of calcium is designed by the equation of interaction and spread, taking into account spatial effects. We analyze the derivative model in terms of long-term solutions and behavior and get a complete mathematical classic of swelling.

Résumé

Le gonflement mitochondrial a un impact significatif sur les organismes multicellulaires car il déclenche l'apoptose.

Dans ce mémoire, nous présenterons un nouveau modèle mathématique pour ce phénomène. En tant que nouveauté, il comprend des effets spatiaux, qui sont d'une grande importance pour le processus in vivo. Notre modèle considère trois sous-populations mitochondriales variant en degré de gonflement. L'évolution de ces groupes dépend de la concentration actuelle de calcium et est décrite par un système d'EDO, tandis que la propagation du calcium est modélisée par une équation de réaction-diffusion prenant en compte les effets spatiaux. Nous analyserons le modèle dérivé en ce qui concerne l'existence et le comportement à long terme des solutions et obtenons une classification mathématique complète du processus de gonflement.

Table des matières

Introduction	3
1 Notions et Rappels	5
1.1 Equation différentielle ordinaire	5
1.2 Equation différentielle partielle	5
1.2.1 Classification des EDP linéaires	5
1.2.2 Gradient d'une fonction :	6
1.3 Convergence d'une suite de fonctions :	7
1.3.1 Conditions aux limites	8
1.3.2 Théorème la convergence dominée	8
1.3.3 Fonctions convexes	8
1.3.4 Théorème de Picard-Lindelöf	8
1.3.5 Inégalité de Gronwall (Forme différentielle)	9
1.4 Opérateur adjoint et opérateur auto-adjoint	9
1.4.1 Fonctions localement intégrables	9
1.4.2 Espaces $L^p(\Omega)$ et $L^p_{loc}(\Omega)$	9
2 Etude d'un modèle mathématique couplé EDP-EDO de la mitochondrie processus de gonflements	10
2.1 Introduction	10
2.1.1 Fonction du modèle f	11
2.1.2 Fonction du modèle g	11
2.1.3 Évolution du calcium.	12
2.2 Problème bien-posé	12
2.3 Comportement asymptotique des solutions	15
2.4 Classification des gonflements partiels et complets	21
2.4.1 Gonflement partiel	29
2.4.2 Gonflement comple	30
3 Application et simulation numérique	32
3.1 Simulation numérique	32
3.1.1 Approximation numérique	33
3.1.2 Valeurs initiales	33
3.2 Conclusion	34
Conclusion	37

Bibliographie

Introduction

Contexte biologique : Les mitochondries sont souvent appelées l'électrique centrale de la cellule en raison de leur fonction principale de fournisseur d'énergie pour presque toutes les cellules eucaryotes [1]. Cependant, ces organismes à double membrane jouent également un rôle dans la mort cellulaire par leur capacité pour déclencher l'apoptose. L'un des facteurs clés de ce processus est la perméabilisations de la membrane mitochondriale interne [13], 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+} [14]. La perméabilité accrue conduit à un afflux osmotique de solutés et d'eau dans la matrice mitochondriale, qui à son tour provoque un gonflement [8]. [14]. Ce processus aboutit à la rupture de la membrane externe [20]. 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 inter membranaire [15].

Les mitochondries intactes stockent le calcium dans leur matrice. Si un gonflement est induit, ce calcium stocké est en outre libéré [15] et les mitochondries restantes sont confrontées à une charge de calcium encore plus élevée, conduisant à une accélération du processus.

Procédure expérimentale : Le gonflement des mitochondries est mesuré sur la base de diffusion de la lumière. Alors que les mitochondries intactes présentent des valeurs élevées de diffusion de la lumière, plus les mitochondries sont gonflées moins la lumière est déviée. Par conséquent, l'augmentation du volume est indirectement affiché par une densité optique décroissante. Cette relation est montrée linéaire [5], [15], [21]. Les expériences ont été réalisées au Helmholtz Zentrum München, institut de Mole-Toxicologie et pharmacologie claire utilisant les mitochondries de foie de rat et le Ca^{2+} comme gonflement inducteur.

Modèles existants : Bien que le processus de gonflement mitochondrial induit par le calcium est connue depuis plus de 30 ans, la modélisation mathématique n'a débuté que récemment. Il existe deux approches conceptuellement différentes : Les modèles à micro-échelle axés sur une description détaillée de tous les processus biochimiques dans les mitochondries simples [22], [25], et les modèles à macro-échelle qui visent directement à représenter le gonflement d'une population entière [5], [11], [17].

Dans la référence [11], les auteurs ont présenté un modèle mathématique qui est pour première temps capable de décrire tout le temps la progression du gonflement mitochondrial. Le modèle est sur la base de l'observation que les mitochondries varient au sein de la sous-population concernant leur sensibilité pour l'induction de gonflement comme il a été décrit dans [26]. Il se compose d'une EDO pour la fraction de mitochondries gonflées et une équation de retard pour déterminer la population correspondante volume de ulation. Ce modèle est en très bon accord avec les données obtenues expérimentalement et montre des valeurs de paramètres cohérentes avec des concentrations croissantes de Ca^{2+} . Dans [10], il a été montré (voir Fig2.1, 14) la dépendance des courbes de gonflement à différents taux de calcium concentrations et comment les courbes de gonflement peuvent être modélisées avec un simple calcul mathématique. Le paramètre le plus important du modèle, entre autres, est la rétroaction paramètre et le paramètre décrivant le temps de gonflement moyen des mitochondries. L'analyse du modèle simple a également montré que les courbes de gonflement expérimentales ne peuvent être décrit de manière précise en incluant les commentaires

positifs, sinon on ne pourrait pas recevoir la forme correcte des courbes de gonflement. De plus, différents inducteurs de gonflement et mitochondries provenant de différents organes peuvent être classés en comparant les valeurs optimales correspondantes des paramètres.

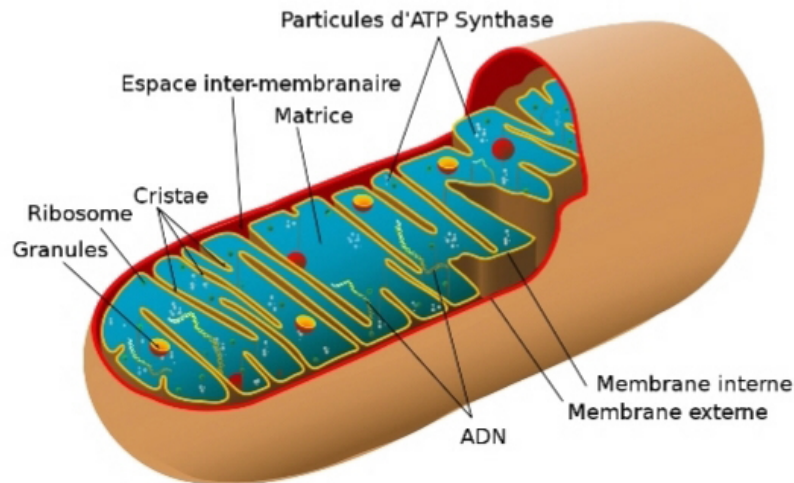
Effets spatiaux : Les expérimentations ont révélé la nécessité de prendre en compte les effets spatiaux. En effet, les modèles prenant en compte les effets spatiaux sont discutés dans [2] et [3]. La même quantité de Ca^{2+} est ajoutée à différentes concentrations, c'est-à-dire que les mitochondries sont exposés à des quantités de calcium identiques avec des niveaux de profils de concentration variables. Cette conduit à des formes différentes des courbes de gonflement correspondantes, qui ne remontent qu'à les différentes distributions de calcium. Cela implique évidemment l'influence des effets spatiaux. En particulier, la dépendance vis-à-vis des processus locaux devient importante lorsque l'on pense aux mitochondries gonflement sec ayant lieu. Il existe deux mécanismes qui conduisent à Augmentation du Ca^{2+} (voir par exemple [23], [24]) : libération interne du réticulum endoplasmique ou externe l'afflux final de calcium du milieu extracellulaire. Les deux sources de calcium sont très localisées. De plus, les mitochondries au sein des cellules ne sont pas distribuées au hasard mais résident dans trois principales régions [18], ce qui renforce l'influence des effets spatiaux.

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 mitochondries 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 $t \in I$, I intervalle réel, 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

$$F\left(t, x, \frac{\partial x}{\partial t}, \frac{\partial^2 x}{\partial t^2}, \dots, \frac{\partial^{(n)} x}{\partial t^{(n)}}\right) = 0, \quad \forall x \in \mathbb{R}^*. \quad (1.1)$$

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,

$$F(x_1, \dots, x_n, f, \frac{\partial f}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial f}{\partial x_n}) = 0, \quad \forall x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^*, n \in \mathbb{N} \quad (1.2)$$

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^{er} ordre :

Définition 1.2 Une EDP linéaire du 1^{er} ordre 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^{ème} ordre, à coefficients constants :

Définition 1.3 Une EDP linéaire du 2^{ème} 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**.

1.2.2 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 ∇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 Δ :

On note $x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$, le symbole Δ désigne le laplacien de f , est défini par :

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

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

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

1.3 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 :*

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

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 :

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

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 $f(x)$.

1.3.1 Conditions aux limites

On considère l'équation :

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

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 Ω .

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

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

1.3.2 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}, μ) , 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 :

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

1.3.3 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,

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

1.3.4 Théorème de Picard-Lindelöf

Théorème 1.2 Soit $D \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ être un rectangle fermé avec $(t_0, y_0) \in D$. Soit $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ soit une fonction continue en t et **Lipschitz continue** en y . Alors, il existe des $\epsilon > 0$ tels que le problème de la valeur initiale ,

$$y'(t) = f(t, y(t)), \quad y(t_0) = y_0.$$

A une unique solution $y(t)$ dans l'intervalle $[t_0 - \epsilon, t_0 + \epsilon]$.

1.3.5 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 :

$$\frac{df(t)}{dt} \leq f(t)g(t), \quad \forall t \in \mathbb{R}^*,$$

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 .

1.4 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,

$$A^* = A.$$

1.4.1 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 $[\alpha, +\infty[$.

1.4.2 Espaces $L^p(\Omega)$ et $L_{loc}^p(\Omega)$

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 $L_{loc}^p(\Omega)$:

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

Remarque 1.3 On a bien sûr $L^p(\Omega) \subset L_{loc}^p(\Omega)$.

Chapitre 2

Etude d'un modèle mathématique couplé EDP-EDO de la mitochondrie processus de gonflements

2.1 Introduction

Dans ce chapitre on suppose trois sous-populations de mitochondries avec des volumes correspondants différents. $N_1(x, t)$ décrit la densité de mitochondries **intactes et non gonflées**, $N_2(x, t)$ contient des mitochondries qui sont dans le processus de gonflement mais **pas complètement gonflées** et $N_3(x, t)$ décrit la densité des mitochondries **complètement gonflées**. La concentration en Ca^{2+} est notée $u(x, t)$.

La transition des mitochondries intactes (non gonflées) à des mitochondries complètement gonflées dépend de la concentration locale de calcium. À cela, on suppose que les mitochondries ne se déplacent dans aucune direction et, par conséquent, les effets spatiaux ne sont introduits que par l'évolution du calcium. L'évolution des sous-populations mitochondriales est modélisée par un système **d'EDO**, qui dépend de la variable spatiale x en termes de paramètre.

On fait une analyse du gonflement des mitochondries sur un domaine borné $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ avec $n = 2, 3$. Ce domaine peut être soit le tube à essai, soit la cellule entière. La concentration initiale en calcium $u(x, 0)$ décrit la quantité ajoutée de Ca^{2+} pour induire le processus de gonflement. Cela conduit au système couplé **EDP-EDO** suivant déterminé par les non-négatifs fonctions modèles 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 $d_2 > 0$ est le paramètre de rétroaction.

Les conditions aux limites sont donnés par,

$$\partial_\nu u = 0 \quad \text{sur} \quad \partial\Omega. \quad (2.5)$$

Et les conditions initiales sont :

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

2.1.1 Fonction du modèle f

Le processus de transition de perméabilité mitochondriale dépend de la concentration en 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 de Ca^{2+} est atteint, la transition locale en ce point de N_1 à N_2 sur N_3 est inévitablement déclenchée. Pour plus de détail voir [21], ce processus est dépend 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 des mitochondries non gonflées à gonflées est lié à l'ouverture des pores, 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 2.1 *Le seuil d'initiation 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^- n'est plus atteint. Ainsi nous n'avons qu'un gonflement partiel et après l'ensemble processus, il reste encore des mitochondries intactes. Néanmoins, il n'y a pas de mitochondries dans l'état intermédiaire N_2 .*

2.1.2 Fonction du modèle g

Le changement de la population N_2 se compose des mitochondries entre le processus de gonflement (provenant de N_1) et les mitochondries deviennent complètement gonflées (en partant vers N_3). Le passage de N_2 à N_3 est modélisé par la fonction de transition $g(u)$.

Contrairement à la fonction f , nous n'avons pas ici de seuil et cette transition peut pas être évité. Cette propriété est basée sur le mécanisme biologique. La perméabilisation de la membrane interne en raison de l'ouverture des pores conduit à un afflux d'eau et donc imparable gonflement de la matrice mitochondriale. Ce processus lui-même est indépendant de la présente concentration en calcium. En raison d'une taille de pores limitée, cet effet

a également sa restriction et on a donc la saturation au niveau g^* . Cependant, biologiquement, il n'est pas clair s'il existe d'autres influences du calcium sur cette seconde transition, par exemple par l'ouverture des pores supplémentaires. Incluant de telles possibilités, nous permettons une augmentation générale de g avec saturation au niveau g^* . Dans [21], ils ont prouvé qu'il existe différentes sous-populations mitochondriales et ont donné les formes des fonctions f et 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 gonflées à la fin.

2.1.3 Évolution du calcium.

Le modèle consiste en des évolutions spatiales en termes de diffusion calcium. En plus du terme de diffusion, l'équation de la concentration en calcium contient un terme de production dépendant de N_2 , ce qui est justifié par ce qui suit : Dans l'approche **EDO** [11] les auteurs ont montré qu'il est essentiel d'inclure une rétroaction positive mécanisme. Il n'est pas possible d'afficher le comportement de gonflement correct sans le positif rétroaction, même avec le modèle beaucoup plus simple. Dans la communauté biologique, il y a aucun doute sur l'existence du retour positif. Cet effet accélérateur est induit par le calcium stocké à l'intérieur des mitochondries, qui est en outre libéré une fois que la mitochondrite devient complètement gonflée. En raison d'une quantité fixe de Ca^{2+} stocké, nous supposons que la quantité du calcium supplémentaire libérée est proportionnelle au nouveau complètement gonflé les mitochondries, c'est-à-dire les mitochondries quittant N_2 et entrant dans N_3 . Ici les retours le paramètre d_2 décrit la quantité de calcium stocké.

Dans ce travail, nous nous intéressons à la bonne pose et au comportement à long terme des solutions. L'existence unique de la solution globale est obtenue par la cartographie de contraction principe. De plus, nous présentons une classification des profils limites. En fonction d'un a priori étant donné le seuil, nous montrons deux scénarios possibles, à savoir un gonflement partiel et complet.

2.2 Problème bien-posé

Le modèle couplé **EDO-EDP** 2.1 ~ 2.5 décrit le processus du gonflement mitochondrial va maintenant être analysé mathématiquement. Dans un premier temps, nous voulons montrer l'existence et unicité de la solution (u, N_1, N_2, N_3) sur l'espace des phases $L^2(\Omega)$.

A cet effet on suppose quelques hypothèses sur les fonctions modèles f et g .

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 et Limite :*

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

(ii) *Continuité de Lipschitz :*

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

La loi de conservation suivante :

$$\overline{N}(x, t) = \overline{N}(x) := N_{1,0}(x) + N_{2,0}(x) + N_{3,0}(x), \quad \forall t \geq 0, \quad \forall x \in \Omega. \quad (2.6)$$

C'est-à-dire que la population totale $\overline{N} := N_1(x, t) + N_2(x, t) + N_3(x, t)$ ne change pas et est donnée par la somme des données initiales. En fait, en ajoutant trois équations (2) + (3) + (4), on obtient $\partial_t \overline{N} = 0$. Le théorème suivant donne le résultat souhaité de bien posé.

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

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 2.1~2.5 possède une solution globale unique (u, N_1, N_2, N_3) dont les composantes satisfont

$$u \in C([0, T]; L^2(\Omega)); \quad N_i \in L^\infty([0, T]; L^\infty(\Omega)), \quad (i = 1, 2, 3),$$

$$\sqrt{t} \frac{\partial u}{\partial t}, \quad \sqrt{t} \Delta u \in L^2([0, T]; L^2(\Omega)); \quad \text{pour tous } T > 0.$$

Preuve. Notons d'abord que par 2.6 les fonctions inconnues essentielles peuvent être prises comme (u, N_1, N_2) . Laisser $X_T := C([0, T]; L^2(\Omega))$ et définir le mappage

$$\mathfrak{B} : u \in X_T \rightarrow N^u := (N_1^u, N_2^u) \rightarrow \hat{u} = \mathfrak{B}(u).$$

Ici pour un $u \in X_T$ donné, $N^u = (N_1^u, N_2^u)$ désigne la solution du problème **EDO** :

$$\partial_t N^u = (-f(u)N_1^u; \quad f(u)N_1^u - g(u)N_2^u) =: F^u(N^u), \quad N^u(x, 0) = (N_{1,0}(x) + N_{2,0}(x)). \quad (2.7)$$

Et \hat{u} désigne la solution du problème **EDP** par :

$$\partial \hat{u} = d_1 \Delta \hat{u} + d_2 g(\hat{u}) N_2^u, \quad \partial_\nu \hat{u} |_{\partial \Omega} = 0; \quad \hat{u}(x, 0) = u_0(x). \quad (2.8)$$

■

De toute évidence, par **Condition 2.1** F^u est Lipschitz continu à partir de $Y = L^\infty(\Omega) \times L^\infty(\Omega)$ dans lui-même, le **théorème de Picard-Lindelöf** assure l'existence de la solution globale unique $N^u \in C([0, \infty); Y)$ de **2.7** pour chaque $u \in X_T$. De plus, puisque l'application $u \mapsto g(u)N_2^u$ est Lipschitz continue de $L^2(\Omega)$ en lui-même par **la condition 2.1**, l'argument standard montre que **2.8** a l'unique solution $\hat{u} \in C([0, \infty); L^2(\Omega))$ satisfaisant $\sqrt{t} \partial_t \hat{u}, \sqrt{t} \Delta \hat{u} \in L^2_{loc}((0, \infty); L^2(\Omega))$ (voir par exemple [4], [9] ou de manière plus abstraite dans [6], [19]). Afin de montrer que \mathfrak{B} devient une application de contraction dans X_T pour un nombre suffisamment petit $T \in (0, 1]$, nous allons établir des estimations a priori pour la différence de deux solutions.

Nous mettons :

$$\delta u = u_1 - u_2, \quad \delta N_j = N_j^{u_1} - N_j^{u_2} \quad (j = 1, 2), \quad \delta \hat{u} = \hat{u}_1 - \hat{u}_2,$$

où $N^{u_i} = (N_1^{u_i}, N_2^{u_i})$ est la solution de **2.7** avec $u = u_i$, $N^{u_i}(x, 0) = (N_{1,0}(x), N_{2,0}(x))$ et \hat{u}_i est la solution de **2.8** avec $N_2^u = N_2^{u_i}$, $\hat{u}_i(x, 0) = u_0(x)$. Alors δN_j et $\delta \hat{u}$ satisfont :

$$\partial_t \delta N_1 = -f(u_1) \delta N_1 + (f(u_2) - f(u_1)) N_1^{u_2}, \quad (2.9)$$

$$\partial_t \delta N_2 = f(u_1) \delta N_1 + (f(u_1) - f(u_2)) N_1^{u_2} - g(u_1) \delta N_2 + (g(u_2) - g(u_1)) N_2^{u_2}, \quad (2.10)$$

$$\partial_t \delta \hat{u} = d_1 \Delta \delta \hat{u} + d_2 g(\hat{u}_1) \delta N_2 + d_2 (g(\hat{u}_1) - g(\hat{u}_2)) N_2^{u_2}, \quad (2.11)$$

$$\delta N_1(0) = 0, \quad \delta N_2(0) = 0, \quad \delta \hat{u}(0) = 0. \quad (2.12)$$

Alors en vertu de la borne de f et g , on obtient :

$$\|N_1^{u_i}(t)\|_{L^\infty(\Omega)} \leq \|N_{1,0}(t)\|_{L^\infty(\Omega)} e^{(f^*t)} = C_1(t) \quad \forall t \succ 0, \quad (2.13)$$

$$\begin{aligned} \|N_2^{u_i}(t)\|_{L^\infty(\Omega)} &\leq (\|N_{1,0}(t)\|_{L^\infty(\Omega)} e^{(f^*t)} \\ &+ \|N_{2,0}(t)\|_{L^\infty(\Omega)}) e^{(g^*t)} = C_2(t) \quad \forall t \succ 0. \end{aligned} \quad (2.14)$$

Étape 1 En multipliant 2.9 par δN_1 et en utilisant la continuité et la positivité de Lipschitz de f , on obtient :

$$\frac{d}{dt} \|\delta N_1(t)\|_{L^2(\Omega)} \leq L_f \|N_1^{u_2}\|_{L^\infty(\Omega)} \|\delta u(t)\|_{L^2(\Omega)} \|\delta N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}.$$

D'où par 2.12 et 2.13, on obtient :

$$\|\delta N_1(t)\|_{L^2(\Omega)} \leq L_f C_1(T) \int_0^t \|\delta u(s)\|_{L^2(\Omega)} ds, \quad \forall t \in [0, T]. \quad (2.15)$$

Étape 2 En multipliant 2.10 par δN_2 et en utilisant la continuité de Lipschitz de f, g , la positivité de g , bornage de f , 2.13 et 2.14, on a maintenant :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \|\delta N_2\|_{L^2(\Omega)} &\leq f^* \|\delta N_1\|_{L^2(\Omega)} + L_f \|\delta u\|_{L^2(\Omega)} \|N_1^{u_2}\|_{L^\infty(\Omega)} + L_g \|\delta u\|_{L^2(\Omega)} \|N_2^{u_2}\|_{L^\infty(\Omega)}, \\ &\leq f^* \|\delta N_1\|_{L^2(\Omega)} + \underbrace{(L_f C_1(T) + L_g C_2(T))}_{=: C_{1,2}(T)} \|\delta u(t)\|_{L^2(\Omega)}. \end{aligned}$$

Alors par 2.12 et 2.15, on obtient :

$$\|\delta N_2\|_{L^2(\Omega)} \leq \underbrace{(f^* L_f C_1(T) T + C_{1,2}(T))}_{=: C_3(T)} \int_0^t \|\delta u(s)\|_{L^2(\Omega)} ds, \quad \forall t \in [0, T]. \quad (2.16)$$

Étape 3 En multipliant 2.11 par δu et en utilisant la continuité et la bornage de Lipschitz de g , nous avons :

$$\frac{d}{dt} \|\delta \hat{u}(t)\|_{L^2(\Omega)} \leq d_2 g^* \|\delta N_2(t)\|_{L^2(\Omega)} + d_2 L_g \|\delta \hat{u}(t)\|_{L^2(\Omega)} \|N_2^{u_2}(t)\|_{L^2(\Omega)}.$$

Ainsi par 2.16 et 2.12, on obtient pour tout $t \in (0, S]$ et $S \in (0, T]$,

$$\|\delta\widehat{u}(t)\|_{L^2(\Omega)} \leq d_2 g^* C_3(T) S^2 \max_{0 \leq t \leq S} \|\delta u(t)\|_{L^2(\Omega)} + d_2 L_g C_2(T) \int_0^t \|\delta\widehat{u}(s)\|_{L^2(\Omega)} \|N_2^{u_2}(t)\|_{L^2(\Omega)} ds.$$

Par conséquent, nous trouvons

$$\begin{aligned} \|\mathbf{B}(u_1) - \mathbf{B}(u_2)\|_{x_s} &= \|\widehat{u}(t)\|_{x_s} \leq d_2 g^* C_3(T) S^2 \exp(d_2 L_g C_2(T) s) \|\delta u\|_{x_s} \\ &= d_2 g^* C_3(T) S^2 \exp(d_2 L_g C_2(T) s) \|u_1 - u_2\|_{x_s}. \end{aligned}$$

Il existe donc un T_0 suffisamment petit en fonction de T et d'autres paramètres mais passur les données initiales telles que \mathbf{B} possède un unique point fixe $u \in X_{T_0}$. En d'autres termes, (u, N_1^u, N_2^u) donne une solution du système 2.1 ~ 2.5. L'unicité de (N_1^u, N_2^u) suit de 2.15 et 2.16 directement. Comme $T_0 > 0$ ne dépend pas du choix des données initiales, il est facile de voir que cette solution locale peut être continuée jusqu'à $[0, T]$ pour tout T .

Les variables du modèle ont une signification biologique et il est donc important de montrer que ils sont non négatifs. Ceci est fait dans ce qui suit.

Proposition 2.1 *Soit toutes les hypothèses du théorème 2.1 vérifiées et en plus supposons que,*

$$u_0 \geq 0, \quad N_{1,0} \geq 0, \quad N_{2,0} \geq 0, \quad N_{3,0} \geq 0.$$

Alors la solution (u, N_1, N_2, N_3) préserve la non-négativité. De plus N_1, N_2 et N_3 sont uniformément bornés dans $\Omega \times [0, \infty)$.

Preuve.

- 1.) **Non-négativité** : Multiplier les équations par la partie négative des solutions $(u^-, N_1^-, N_2^-, N_3^-)$, $v^- = \max(-u, 0)$. Ensuite, en utilisant la continuité de Lipchitz de f, g et l'inégalité de Grunwald, on peut en déduire que $(u^-(t), N_1^-(t), N_2^-(t), N_3^-(t))$ sont tous 0 pour tout $t > 0$.
- 2.) **Borné uniforme de (N_1, N_2, N_3)** : A partir de la loi de conservation 2.6 et de la non-négativité prouvée des parties **EDO**, N_1, N_2 et N_3 il suit immédiatement,

$$0 \leq N_i(x, t) \leq \|\overline{N}\|_{L^\infty(\Omega)} \quad \forall t \geq 0, \quad \text{a.e. } x \in \Omega, \quad i = 1, 2, 3. \quad (2.17)$$

■

2.3 Comportement asymptotique des solutions

Maintenant, le comportement à long terme de la solution (u, N_1, N_2, N_3) est étudié. Ce comportement est fortement dépendant de la structure particulière des fonctions modèles f et g .

Proposition 2.2 *Soit toutes les hypothèses du théorème 2.1 et de la proposition 2.1 vérifiées et en plus supposons $u_0 \neq 0$. Alors l'unique solution u est strictement positive pour $t > 0$ et devient bornée en dessous par a constante strictement positive :*

$$\exists t_* > 0 \quad \text{et} \quad \exists \varrho > 0 : u(x, t) \geq \varrho > 0 \quad \forall t \geq t_* \quad x \in \Omega.$$

Preuve. La solution u satisfait le problème **EDP**,

$$\partial_t u = d_1 \Delta u + d_2 g(u) N_2, \quad \partial_\nu u|_{\partial\Omega} = 0, \quad u(x, 0) = u_0(x). \quad (2.18)$$

■

Pour la preuve nous introduisons une sous-solution \underline{u} de 2.18 par :

$$\partial_t \underline{u} = d_1 \Delta \underline{u}, \quad \partial_\nu \underline{u}|_{\partial\Omega} = 0, \quad \underline{u}(x, 0) = u_0(x). \quad (2.19)$$

Puisque $d_2 g(u) N_2 \geq 0$, il résulte du principe de comparaison que,

$$\underline{u}(x, t) \leq u(x, 0) \quad \forall (x, t) \in \Omega_T := \Omega \times (0, T].$$

En comparant \underline{u} avec la sous-solution $\underline{\underline{u}} \equiv 0$ de 2.19 et en appliquant la parabolique forte principe du maximum, on obtient la borne stricte $u(x, t) > 0$.

De plus, on note que le principe du maximum de Hop ainsi que le fait $u(x, t) > 0$ et la condition aux limites de Neumann homogène assure la stricte positivité de $u(x, t) > 0$ sur la frontière. Ainsi nous trouvons que :

$$\exists t_* > 0, \quad \exists \varrho > 0 \text{ tel que } \min_{x \in \Omega} u(x, t_*) \geq \varrho > 0.$$

Alors $\underline{u}_\varrho \equiv \varrho$ satisfait,

$$\partial_t \underline{u}_\varrho - d_1 \Delta \underline{u}_\varrho = \partial_t \underline{u} - d_1 \Delta \underline{u} \quad \partial_\nu \underline{u}_\varrho|_{\partial\Omega} = \partial_\nu \underline{u}|_{\partial\Omega} = 0, \quad \forall t \geq t_*, \quad \underline{u}_\varrho(x, t_*) \leq \underline{u}(x, t_*).$$

En appliquant à nouveau le principe de comparaison, on obtient :

$$u(x, t) \geq \underline{u}(x, t) \geq \underline{u}_\varrho \equiv \varrho \quad \forall t \geq t_* \quad \forall x \in \Omega.$$

Ce résultat est maintenant utilisé pour obtenir des informations sur le type de convergence au cours du temps à l'infini. Pour cela, nous avons besoin d'hypothèses supplémentaires sur les fonctions f et g .

Condition 2.2 Soit les fonctions modèles $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ et $g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ remplissant **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 affirmations suivantes :

(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) **Lissé dans** $[C^-, C^- + \delta_0]$:

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

(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) *Monotonie dans $[0, \varrho_0]$* :

$$g'(s) > 0 \quad \forall s \in [0, \varrho_0].$$

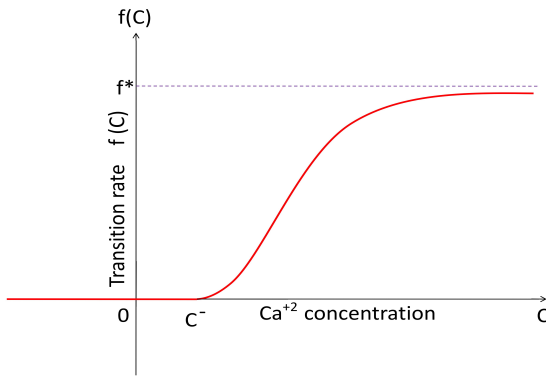


Figure1 – Un exemple typique de f

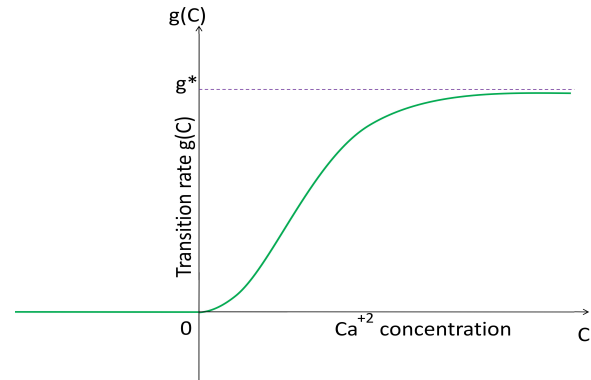


Figure2 – Un exemple typique de g

Afin de montrer plusieurs résultats de convergence, nous avons besoin de la proposition suivante, qui peut être facilement dérivé du lemme de Grunwald standard.

Proposition 2.3 Soient $y(t)$ et $a(t)$ des fonctions non négatives avec $y \in C^1([t_0, t_1])$ et $a \in C([t_0, t_1])$ pour $0 \leq t_0 < t_1 \leq \infty$. Supposons que y satisfait pour un certain $\gamma_0 > 0$,

$$\frac{d}{dt}y(t) + \gamma_0 y(t) \leq a(t) \quad t_0 \leq t < t_1. \quad (2.20)$$

Alors les estimations suivantes sont vraies,

(i)

$$\text{Si } a(t) \equiv C \text{ dans } [t_0, t_1], \text{ alors } y(t) \leq y(t_0) + \frac{C}{\gamma_0} \quad \forall t \in [t_0, t_1].$$

(ii)

$$\text{Si } t_1 = +\infty \text{ et } \int_{t_0}^{\infty} a(t) dt < \infty, \text{ alors } y(t) \leq y(s) e^{-\gamma_0(t-s)} + \int_s^{\infty} a(t) dt,$$

pour tout $s \in [t_0, +\infty)$. En particulier $y(t) \rightarrow 0$ lorsque $t \rightarrow +\infty$.

L'inégalité différentielle multipliant par $e^{\gamma_0 t}$, on obtient facilement :

$$y(t) \leq y(t_0) e^{-\gamma_0(t-t_0)} + \int_{t_0}^t a(s) e^{-\gamma_0(t-s)} ds.$$

Par conséquent, à l'aide des calculs simples, nous pouvons déduire les énoncés ci-dessus. Le théorème suivant donne des informations sur la forte convergence de la solution.

Théorème 2.2 *Soit la condition 2.2 et les hypothèses de la proposition 2.1 satisfaites. Ensuite nous avons le suivant résultats de convergence forte :*

$$N_1(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_1^\infty(x) \geq 0, \text{ dans } L^p(\Omega), 1 \leq p < \infty, \quad (2.21)$$

$$N_2(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_2^\infty(x) \equiv 0, \text{ dans } L^p(\Omega), 1 \leq p < \infty, \quad (2.22)$$

$$N_3(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_3^\infty(x) \leq \|\overline{N}\|_{L^\infty(\Omega)}, \text{ dans } L^p(\Omega), 1 \leq p < \infty, \quad (2.23)$$

$$u(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} u^\infty(x) \equiv C, \text{ dans } L^2(\Omega). \quad (2.24)$$

Preuve.

(1) D'après l'équation du modèle 2.2 et le résultat de non-négativité,

$$\partial_t N_1(x, t) = -f(u(x, t))_t N_1(x, t) \leq 0 \quad \forall t \geq 0 \quad a.e \quad x \in \Omega.$$

■

La suite est donc non croissante et bornée en dessous par 0, d'où découle la convergence,

$$N_1(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_1^\infty(x) \geq 0 \quad a.e \quad x \in \Omega. \quad (2.25)$$

De plus, par 2.17 on trouve,

$$|N_1^\infty(x)| \leq \|\overline{N}\|_{L^\infty(\Omega)}, \quad N_1(x, t) = |N_1(x, t)| \leq \|\overline{N}\|_{L^\infty(\Omega)} \quad a.e \quad x \in \Omega, \quad t \in (0, \infty).$$

Puis en vertu du théorème de convergence dominée de Lebesgue, nous concluons que $N_1(\cdot, t)$ converge vers $N_1^\infty(\cdot)$ fortement dans $L^1(\Omega)$ lorsque $t \rightarrow \infty$. Ainsi pour en déduire 2.21, il suffit d'utiliser la relation

$$\|N_1(t) - N_1^\infty\|_{L^p(\Omega)}^p \leq (\|N_1(t)\|_{L^\infty(\Omega)} + \|N_1^\infty\|_{L^\infty(\Omega)})^{p-1} \|N_1(t) - N_1^\infty\|_{L^1(\Omega)}.$$

(2) Comme pour $N_3(x, t)$, l'équation du modèle 2.4 donne,

$$\partial_t N_3(x, t) = g(u(x, t)) N_2(x, t) \geq 0 \quad \forall t \geq 0 \quad a.e. \quad x \in \Omega.$$

Puisque $N_3(x, t)$ est borné au-dessus par $\|\overline{N}\|_{L^\infty(\Omega)}$, la monotonie donne la quasi-totalité où la convergence,

$$N_3(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_3^\infty(x) \leq \|\overline{N}\|_{L^\infty(\Omega)} \quad \text{pour } a.e. \quad x \in \Omega. \quad (2.26)$$

De plus $|N_3(x, t)|$ est également dominé par $\|\overline{N}\|_{L^\infty(\Omega)}$, puis par les mêmes arguments pour N_1 ci-dessus on peut en déduire 2.23.

(3) En combinant 2.6 avec 2.25 et 2.26, on obtient facilement la convergence presque par tout de N_2

$$N_2(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_2^\infty(x) = \overline{N}(x) - N_1^\infty(x) - N_3^\infty(x) \quad \text{pour } a.e. \quad x \in \Omega.$$

Et la convergence dans $L_p(\Omega)$ suit immédiatement comme précédemment,

$$N_2(\cdot, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} N_2^\infty(x) \text{ fortement dans } L^p(\Omega) (1 \leq p < \infty) \text{ lorsque } t \rightarrow \infty. \quad (2.27)$$

(4) Ici, nous allons montrer que $N_2^\infty(x) \equiv 0$. A cet effet, notons d'abord que l'intégration de **2.4** sur $(0, t)$ donne,

$$0 \leq \int_0^t g(u(x, s)) N_2(x, s) dt = N_3(x, t) - N_3(x, 0) \leq \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} \quad \forall t > 0. \quad (2.28)$$

Alors d'après **2.28**, **Proposition 2.2** et (iii), (iv) de la **Condition 2.2**, il découle,

$$|\Omega| \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} \geq \int_\Omega \int_0^t g(u(x, s)) N_2(x, s) ds dx \geq g(\underline{\varrho}) \int_\Omega \int_{t^*}^t N_2(x, s) ds dx,$$

où $\underline{\varrho} = \min(\varrho, \varrho_0) > 0$. On obtient donc,

$$\int_{t^*}^\infty \|N_2(t)\|_{L^1(\Omega)} dt = \|N_2\|_{L^1(t^*, \infty; L^1(\Omega))} \leq \frac{|\Omega|}{g(\underline{\varrho})} \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)}. \quad (2.29)$$

Il existe donc une suite $\{t_k\}_{k \in \mathbb{N}}$ avec $t_k \rightarrow \infty$ telle que la limite,

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \|N_2(t_k)\|_{L^1(\Omega)} = 0.$$

Alors **2.27** implique la limite,

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \int_\Omega N_2(x, t_k) dx = \int_\Omega N_2^\infty(x) dx = 0.$$

D'où $N_2^\infty(x) \equiv 0$ pour p.p $x \in \Omega$.

(5) Afin de montrer les propriétés de convergence de u , nous utilisons l'orthogonal suivant décomposition,

$$u(x, t) = a_1(t)\varphi_1(x) + \varphi^\perp(x, t). \quad (2.30)$$

Où $\varphi_1(x) \equiv C_\varphi = |\Omega|^{-\frac{1}{2}}$ est la fonction propre pour la première valeur propre $\lambda_1 = 0$ de $-\Delta$ avec la condition aux limites de Neumann homogène et $\varphi^\perp(x, t)$ est orthogonal à $\varphi_1(x)$, c'est à dire,

$$\varphi^\perp(x, t) \in H^\perp = \{w \in H^2(\varphi); \int_\Omega w(x) dx = 0, \partial_\nu w|_{\partial\Omega} = 0\}. \quad (2.31)$$

En multipliant 2.1 par $\phi_1(x)$ et en utilisant l'intégration par parties, on obtient :

$$\frac{d}{dt} a_1(t) = d_2 C_\varphi \int_\Omega g(u(x, t)) N_2(x, t) dx \geq 0, \quad a_1(t) = C_\varphi \int_\Omega u(x, t) dx, \quad (2.32)$$

La fonction $a_1(t)$ est donc non décroissante en t . De plus, en substituant la relation $g(u(x, t)) N_2(x, t) = \partial_t N_3(x, t)$ dans **2.32**, on obtient :

$$a_1(t) = a_1(0) + d_2 C_\varphi \left(\int_\Omega N_3(x, t) dx - \int_\Omega N_3(x, 0) dx \right), \quad (2.33)$$

$$\leq C_\varphi |\Omega|^{\frac{1}{2}} \|u_0\|_{L^2(\Omega)} + |\Omega| \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} = C_{a_1} < \infty$$

Ainsi on trouve :

$$a_1(t) \rightarrow a_1^\infty \quad t \rightarrow \infty. \quad (2.34)$$

Pour montrer que u converge vers une fonction a constante, il suffit donc de montrer que $\phi^\perp(t, x) \rightarrow 0$ comme $t \rightarrow \infty$ pour p.p. $x \in \Omega$.

Ici par l'inégalité de Wirtinger (**voir [7]**), on obtient :

$$\|v\|_{L^2(\Omega)} \leq C_w \|\nabla v\|_{L^2(\Omega)} \quad \text{pour tout } v \in \{v \in H^1(H); \int_\Omega v(x)dx = 0\}.$$

De plus, pour tout $v \in H^\perp$, en utilisant le fait que v satisfait le Neumann homogène condition aux limites et l'inégalité de Wirtinger à nouveau, nous obtenons :

$$\|\nabla v\|_{L^2(\Omega)}^2 = (v, -\Delta v)_{L^2(\Omega)} \leq \|v\|_{L^2(\Omega)} \|\Delta v\|_{L^2(\Omega)} \leq C_w \|\nabla v\|_{L^2(\Omega)} \|\Delta v\|_{L^2(\Omega)} \quad \forall v \in H^\perp.$$

On obtient ainsi :

$$\|v\|_{L^2(\Omega)} \leq C_w \|\nabla v\|_{L^2(\Omega)} \leq C^2 w \|\Delta v\|_{L^2(\Omega)} \quad \forall v \in H^\perp. \quad (2.35)$$

La substitution de la décomposition **2.30** dans le **EDP 2.1** conduit à,

$$\frac{d}{dt} a_1(t) \varphi_1 + \partial_t \varphi^\perp(x, t) = d_1 \Delta \varphi^\perp(x, t) + d_2 g(u(x, t)) N_2(x, t). \quad (2.36)$$

En multipliant **2.36** par φ^\perp , on obtient :

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_1 \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 = d_2 \int_\Omega g(u(x, t)) N_2(x, t) \varphi^\perp(x, t) dx. \quad (2.37)$$

Alors par **2.35** et l'inégalité de Hölder, on obtient :

$$\frac{d}{dt} \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d_1}{(Cw)^2} \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{d_2^2 Cw^2}{d_1} \|g(u(t)) N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2. \quad (2.38)$$

Ici, nous notons que **2.29** implique,

$$\int_0^\infty \int_\Omega |g(u(x, t)) N_2(x, t)|^2 dx dt \leq |\Omega| \frac{g^{*2}}{g(\bar{\varrho})} \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} < \infty. \quad (2.39)$$

Puis en appliquant **(ii)** de la **proposition 2.3** avec,

$$y(t) = \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2, \quad a(t) = \frac{d_2^2 Cw^2}{d_1} \|g(u(t)) N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \quad \text{et} \quad \gamma_0 = \frac{d_1}{(Cw)^2}.$$

on en déduit,

$$\varphi^\perp(x, t) \rightarrow 0 \quad \text{comme} \quad t \rightarrow \infty \quad \text{fortement dans} \quad L^2(\Omega). \quad (2.40)$$

ce qui implique **2.24** avec $u^\infty(x) = a_1^\infty C\varphi$.

Nous pouvons obtenir d'autres estimations :

Proposition 2.4 *Sous les hypothèses du théorème 2.2, les affirmations supplémentaires suivantes sont vérifiées :*

$$\nabla\varphi^\perp(x, t) = \nabla u(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 \quad \text{dans } L^2(\Omega), \quad (2.41)$$

$$\sup_{t>0} \|u(t)\|_{L^2(\Omega)} < \infty, \quad \sup_{t>0} \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)} < \infty, \quad \int_0^\infty \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 dt < \infty, \quad (2.42)$$

$$\sup_{t \geq \delta} \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)} < \infty, \quad \int_\delta^\infty \|\Delta\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 dt < \infty \quad \text{pour tout } \delta > 0. \quad (2.43)$$

Preuve. Puisque $u \in C([0, \infty); L^2(\Omega))$, le fait que $u(x, t) = a_1(t)C_\varphi + \varphi^\perp(x, t) \rightarrow a_1^\infty C_\varphi$ et $\varphi^\perp(x, t) \rightarrow 0$ dans $L^2(\Omega)$ car $t \rightarrow \infty$ implique le bornitude uniforme de $u(t)$ et $\varphi^\perp(t)$ dans $L^2(\Omega)$. D'où en intégrant 2.37 sur $(0, \infty)$ par rapport à t , on en déduit 2.42. La convergence 2.41 peut être obtenue par des arguments similaires au cas précédent $\varphi^\perp(x, t) \rightarrow 0$. En fait, en multipliant 2.36 par $-\Delta\varphi^\perp$ et en utilisant 2.35, on obtient

$$\frac{d}{dt} \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d_1}{(C_W)^2} \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{d_2^2(Cw)^2}{d_1} \|g(u(t))N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2. \quad (2.44)$$

■

Alors pour dériver 2.41, il suffit d'appliquer **la proposition 2.3** dans $[t_0, \infty)$ avec $t_0 > 0$ et $u(t_0) \in H^1(\Omega)$ (voir 2.39). L'existence d'un tel temps positif t_0 est assuré par le dernier rapport de 2.42. Pour tout $\delta > 0$, choisis $0 < t_0 < \delta$ de sorte que $u(t_0) \in H^1(\Omega)$. Puisque :

$$\frac{(d_2 Cw)^2}{d_1} \|g(u(t))N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{(d_2 Cw)^2}{d_1} g^* \|\overline{N}\|_{L^2(\Omega)}^2. \quad (2.45)$$

On peut appliquer **(i) de la proposition 2.3** avec $t_0 = t_0$, $t_1 = \infty$, $\gamma_0 = \frac{d_1}{(C_W)^2}$ et $C = \frac{(d_2 Cw)^2}{d_1} g^* \|\overline{N}\|_{L^2(\Omega)}^2$ pour conclure que $\sup_{t \geq \delta} \|\nabla u(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 = \sup_{t \geq \delta} \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 < \infty$. La multiplication de 2.36 par $-\Delta\varphi^\perp$ donne aussi :

$$\frac{d}{dt} \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_1 \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{d_2^2}{d_1} \|g(u(t))N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2. \quad (2.46)$$

Ici, nous avons utilisé l'inégalité de Cauchy-Schwarz pour le membre de droite. D'où l'intégration 2.46 sur $[\delta, \infty)$, on en déduit 2.43.

2.4 Classification des gonflements partiels et complets

Le processus de gonflement mitochondrial et son étendue dépendent de la dose locale de calcium. Si la concentration initiale u_0 reste inférieure au seuil d'initiation C^- en tout point $x \in \Omega$ et $N_{2,0} = 0$, alors aucun gonflement ne se produira et nous avons $N_i(x, t) \equiv N_{i,0}(x) \forall x \in \Omega, i = 1, 2, 3$ pour tout $t > 0$.

Un autre scénario possible est le soi-disant « gonflement partiel ». Cet effet de gonflement partiel se produit dans les expériences et peut également être vu dans les simulations lorsque le calcium initial la concentration se situe au-dessus de C^- dans une petite région mais en raison de la diffusion, elle ne reste pas au-dessus ce seuil pendant tout le temps. Cela conduit au cas où il existe un temps fini T_1 tel que $N_1(x, t) = N_1(x, T_1) \forall t \in T_1$.

Mais si la distribution initiale du calcium ainsi que l'influence de l'alimentation positive est suffisamment haut, alors un « gonflement complet » se produit, ce qui signifie $N_1(x, t) \rightarrow 0$ et $N_3(x, t) \rightarrow \bar{N}(x)$ pour tout $x \in \Omega$ lorsque $t \rightarrow \infty$.

Comme il a été montré précédemment, pour les deux cas, il considère que $N_2(x, t) \rightarrow 0$ lorsque $t \rightarrow \infty$.

Condition 2.3 *Que l'hypothèse des conditions 2.1 et 2.2 soit vérifiée. De plus, nous supposons une plus grande régularité de la donnée initiale :*

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

Un point crucial pour distinguer le gonflement partiel du gonflement complet est de vérifier si $f(u)$ reste positive à tout moment. Pour cela il faut avoir une convergence uniforme de $u(x, t)$ à $u^\infty \equiv a_1^\infty C_\varphi$. On n'a jusqu'ici que la convergence forte dans $L_2(\Omega)$. Donc notre objectif maintenant est de montrer la convergence uniforme, ce qui s'avère être une tâche considérable.

Théorème 2.3 *Soit $N \leq 3$ et la condition 2.3 satisfaites, alors les affirmations supplémentaires suivantes sont vérifiées :*

$$\sup_{t>0} (\|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)} + \|\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}) < \infty, \quad (2.47)$$

$$\sup_{t \geq \delta} \|\Delta \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)} < \infty \quad \forall \delta > 0, \quad (2.48)$$

$$\|u(t) - u^\infty\|_{L^\infty(\Omega)} \rightarrow 0 \text{ lorsque } t \rightarrow \infty. \quad (2.49)$$

Preuve. Notons d'abord que $H^2(\Omega)$ est continûment plongé dans l'espace de Hölder $C^\alpha(\Omega)$ d'ordre $\alpha \in (0, 1)$, puisque $N \leq 3$. De plus en raison de l'inégalité d'interpolation avec l'aide de 2.35, on obtient :

$$\begin{aligned} \|u(t) - u^\infty\|_{C^\alpha(\Omega)} &\leq C_\theta \|\nabla(u(t) - u^\infty)\|_{L^2(\Omega)}^\theta \|\Delta(u(t) - u^\infty)\|_{L^2(\Omega)}^{1-\theta}, \\ &= C_\theta \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^\theta \|\Delta \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^{1-\theta}, \\ &\leq C_\theta \sup_{t>1} \|\Delta \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^{1-\theta} \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^\theta \quad \forall t \in [1, \infty). \end{aligned}$$

■

Il est donc facile de voir que 2.49 découle de 2.48, puisque nous connaissons déjà $\|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)} \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0$ par 2.41. Afin de montrer 2.48, nous introduisons une équation auxiliaire. Appliquer $A^{\frac{1}{2}}$ au EDP 2.1, on obtient :

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

Puisqu'il sera montré plus tard que $A^{\frac{1}{2}}(g(u)N_2) \in L^2_\infty([0, \infty); L^2(\Omega))$, la régularité standard le résultat assure que $\partial_t A^{\frac{1}{2}}u$ et $A^{\frac{3}{2}}u$ appartiennent aussi à $L^2_\infty([0, \infty); L^2(\Omega))$. Puis en multipliant par $A^{\frac{3}{2}}u$, on obtient :

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

On obtient donc,

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\Delta u(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d_1}{2} \left\| A^{\frac{3}{2}}u(t) \right\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq \frac{d_2^2}{2d_1} \|\nabla(g(u(t))N_2(t))\|_{L^2(\Omega)}^2, \\ &\leq \frac{d_2^2}{d_1} \left\| g'(u(t))\nabla u(t)N_2(t) \right\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d_2^2}{d_1} \|g(u(t))\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2. \end{aligned}$$

Ici, il est clair que $Au = A\varphi^\perp = -\Delta\varphi^\perp$ et $\int_\Omega -\Delta\varphi^\perp = 0$, on peut donc appliquer la méthode de Wirtinger inégalité pour $-\Delta\varphi^\perp$. On obtient ainsi :

$$\begin{aligned} &\frac{d}{dt} \|\Delta\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d_1}{Cw^2} \|\Delta\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \\ &\leq \frac{2d_2^2}{d_1} L_g^2 \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)}^2 \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{2d_2^2}{d_1} \|\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \end{aligned} \quad (2.50)$$

Ici, nous supposons l'estimation suivante, qui sera montrée plus tard.

$$\sup_{t \geq 0} \|\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)} \leq C_{N_2} < \infty, \quad (2.51)$$

qui assure que le second terme du membre de droite de 2.50 est borné par quel que constante C_4 pour tout $t \in (0, \infty)$.

De plus, puisque d'après **le théorème 2.1**, la solution u satisfait $\sqrt{t}\Delta u \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$, pour chaque $\delta > 0$, il existe une constante C_5 et $\underline{\delta} \in (0, \delta)$ telles que

$$\|\Delta\varphi^\perp(\underline{\delta})\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{1}{\underline{\delta}} C_5$$

De plus 2.43 assure que le premier terme du membre de droite de 2.50 est borné par une constante C_6 pour tout $t \in (\underline{\delta}, \infty)$.

Ainsi pour en déduire 2.48, il suffit d'appliquer **la proposition 2.3** à 2.50 avec,

$$t_0 = \underline{\delta}, \quad t_1 = \infty, \quad \gamma_0 = \frac{d_1}{Cw^2}, \quad C = C_4 + C_6.$$

Ensuite, afin de montrer la convergence uniforme de $u(t) \rightarrow u^\infty$, il suffit de vérifier 2.51. Pour cela, nous commençons par l'estimation de $\nabla N_1(t)$.

L'application du gradient à l'équation du modèle 2.2 conduit à,

$$\partial_t \nabla N_1 = -f'(u)\nabla u N_1 - f(u)\nabla u N_1. \quad (2.52)$$

On note ici que puisque f est Lipchitz et $u \in H^1(\Omega)$, $f'(u)\nabla$ existe C'est-à-dire $x \in \Omega$ et appartient à $H^1(\Omega)$ (voir par exemple [12]] et [16]).

En multipliant 2.52 par $\nabla N_1(t)$, on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq \int_{\Omega} \left| f'(u(x,t)) \right| |\nabla u(x,t)| |N_1(x,t)| |\nabla N_1(x,t)| dx \\ &\quad - \int_{\Omega} f(u(x,t)) |\nabla N_1(x,t)|^2 dx. \end{aligned} \quad (2.53)$$

Ici, nous rappelons :

$$u(x,t) = a_1(t)C_{\varphi} + \varphi^{\perp}(x,t), \quad a_1(t)C_{\varphi} \uparrow u^{\infty} = a_1^{\infty}C_{\varphi} \quad \text{comme } t \uparrow \infty. \quad (2.54)$$

Au vu de **la Condition 2.2**, nous décomposons Ω en 3 parties :

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

Alors (i) de **la Condition 2.2** implique que $f'(u(x,t)) = 0$ dans $\Omega_1(t)$. Selon le comportement de $f'(u(x,t))$ dans $\Omega_2(t)$, il faut distinguer les deux cas

$$(I) \quad u^{\infty} \leq C^- \quad \text{et} \quad (II) \quad u^{\infty} > C^-.$$

Cas (I) Nous prenons d'abord un regard sur le cas $u^{\infty} \leq C^-$.

Sur $\Omega_2(t)$, compte tenu de (ii) de **la Condition 2.2** et 2.54, on a :

$$\begin{aligned} 0 &\leq m_1(u(x,t) - C^-) \leq f'(u(x,t)) \leq m_2(u(x,t) - C^-), \\ &\leq m_2(u^{\infty} + \varphi^{\perp}(x,t) - C^-) \leq m_2\varphi^{\perp}(x,t), \\ &\Rightarrow |f'(u(x,t))| \leq m_2 |\varphi^{\perp}(x,t)| \quad \text{sur } \Omega_2(t). \end{aligned}$$

En substituant cette estimation dans 2.53, on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq m_2 \|\bar{N}\|_{L^{\infty}(\Omega)} \int_{\Omega_2(t)} |\varphi^{\perp}(x,t)| |\nabla u(x,t)| |\nabla N_1(x,t)| dx \\ &\quad + \|\bar{N}\|_{L^{\infty}(\Omega)} \int_{\Omega_3(t)} \left| f'(u(x,t)) \right| |\nabla u(x,t)| |\nabla N_1(x,t)| dx \quad (2.55) \\ &\quad - \int_{\Omega} f(u(x,t)) |\nabla N_1(x,t)|^2 dx. \end{aligned}$$

La première intégrale peut être encore estimée comme suit :

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_2(t)} |\varphi^{\perp}(x,t)| |\nabla u(x,t)| |\nabla N_1(x,t)| dx &\leq \|\varphi^{\perp}(t)\nabla u(t)\|_{L^2(\Omega)} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}, \\ &\leq \|\varphi^{\perp}(t)\|_{L^4(\Omega)} \|\nabla u(t)\|_{L^4(\Omega)} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}, \\ &\leq C_{H^1}^2 \|\varphi^{\perp}(t)\|_{H^1(\Omega)} \|\nabla u(t)\|_{H^1(\Omega)} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}, \\ &\leq C_7 \|\nabla \varphi^{\perp}(t)\|_{L^2(\Omega)} \|\Delta \varphi^{\perp}(t)\|_{L^2(\Omega)} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}. \end{aligned}$$

Ici, nous avons utilisé le théorème de plongement de Sobolev, l'estimation elliptique dans $L^2(\Omega)$ et la méthode de Wirtinger inégalité (C_{H^1} est la constante de plongement pour $H^1(\Omega) \subset L^4(\Omega)$ et C_7 est une constante sur C_{H^1} , C_W).

Pour la seconde intégrale sur $\Omega_3(t)$, en rappelant que $f(u(x, t)) \geq f(C^- + \delta_0) > 0$ dans $\Omega_3(t)$ par (iii) de **la Condition 2.2**, on a $\frac{\sqrt{f(u(x, t))}}{\sqrt{f(u(x, t))}}$, on obtient :

$$\begin{aligned} & \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} \int_{\Omega_3(t)} \frac{|f'(u(x, t))|}{\sqrt{f(u(x, t))}} |\nabla u(x, t)| \sqrt{f(u(x, t))} |\nabla N_1(x, t)| dx \\ & \leq \frac{\|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)}}{2} \int_{\Omega_3(t)} \frac{|f'(u(x, t))|^2}{f(u(x, t))} |\nabla u(x, t)|^2 dx + \frac{1}{2} \int_{\Omega_3(t)} f(u(x, t)) |\nabla N_1(x, t)|^2 dx, \\ & \leq \frac{\|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)}}{2} \frac{L_f^2}{f(C^- + \delta_0)} \|\nabla \varphi^\perp(x, t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega_3(t)} f(u(x, t)) |\nabla N_1(x, t)|^2 dx. \end{aligned}$$

La substitution de ces résultats dans 2.55 conduit à :

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 & \leq m_2 \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} C_7 \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)} \|\Delta \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)} \\ & \quad + \frac{\|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)}}{2} \frac{L_f^2}{f(C^- + \delta_0)} \|\nabla \varphi^\perp(x, t)\|_{L^2(\Omega)}^2 - \frac{1}{2} \int_{\Omega_3(t)} f(u(x, t)) |\nabla N_1(x, t)|^2 dx. \end{aligned}$$

Par l'inégalité de Young, il existe une constante C_8 telle que :

$$\frac{d}{dt} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq C_8 \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)} + C_8 \|\Delta \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}.$$

L'intégration de ceci sur (δ, t) donne :

$$\begin{aligned} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 & \leq \|\nabla N_1(\delta)\|_{L^2(\Omega)}^2 + C_8 \int_0^\infty \|\Delta \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 dt \\ & \quad + C_8 \int_\delta^t \|\Delta \varphi^\perp(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 \|\nabla N_1(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 ds. \end{aligned} \quad (2.56)$$

Notons ici que 2.53 donne :

$$\frac{d}{dt} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)} \leq \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} L_f \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)},$$

d'où

$$\|\nabla N_1(\delta)\|_{L^2(\Omega)} \leq \|\nabla N_{1,0}\|_{L^2(\Omega)} + L_f \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} \left(\int_0^\delta \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 dt \right)^{\frac{1}{2}} \sqrt{\delta} < \infty. \quad (2.57)$$

Ainsi, d'après 2.42 et 2.43 on déduit de 2.57 et 2.56 que :

$$\sup_{0 \leq t < \infty} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)} < +\infty. \quad (2.58)$$

Ce résultat est maintenant utilisé pour montrer que $\nabla N_2(t)$ reste également borné dans $L^2(\Omega)$. Pour cela nous appliquons le gradient à l'équation du modèle 2.3 et obtenons,

$$\partial_t \nabla N_2(t) = f'(u) \nabla u N_1 + f(u) \nabla N_1 - g'(u) \nabla u N_2 - g(u) \nabla N_2.$$

La multiplication par ∇N_2 et l'intégration sur Ω conduit à :

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

Alors (ii), (iii) de la condition 1 donne :

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

Donc par l'inégalité de Young et 2.58 , pour tout $\eta > 0$, il existe une constante $C_{9,\eta}$ telle cette :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \|\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq \eta \|\nabla N_2(x,t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + C_{9,\eta} (1 + \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2) \\ &\quad - 2 \int_{\Omega} g(u(x,t)) |\nabla N_2(x,t)|^2 dx. \end{aligned} \quad (2.59)$$

Alors 2.59 avec $\eta = 1$ et l'inégalité de Gronwall donne

$$\|\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq (\|\nabla N_{2,0}\|_{L^2(\Omega)}^2 + C_{9,1}(t_* + \int_0^{t_*} \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 dt)) e^{t_*} \quad \forall t \in [0, t_*], \quad (2.60)$$

où $t_* > 0$ est le nombre donné dans **la proposition 2.2** , d'où l'on sait que pour tout $x \in \Omega$ il détient $u(x,t) \geq \varrho > 0 \quad \forall t \geq t^*$ et par conséquent (iii) et (iv) de **la condition 2.2** impliquent,

$$g(u(x,t)) \geq g(\varrho) > 0, \quad \forall t \geq t^*,$$

avec $\varrho = \min(\varrho, \varrho_0)$ comme défini précédemment. En remplaçant ceci dans le dernier terme de 2.59 par $\eta = g(\varrho)$, on obtient :

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{1}{2} g(\varrho) \|\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{C_{9,\eta}}{2} (1 + \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2) \quad \forall t \geq t^*.$$

Alors vu de 2.42 et 2.43, on peut appliquer (i) de **la proposition 2.3** avec,

$$t_0 = t_*, \quad t_2 = \infty, \quad \gamma_0 = \frac{1}{2} g(\varrho), \quad C = \frac{C_{9,\eta}}{2} (1 + \sup_{t \geq t_*} \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2).$$

Ainsi avec 2.60 , nous avons atteint 2.51.

Cas II Voyons maintenant le cas $u^\infty > C^-$.

Soit $x \in \Omega_2(t)$, i.e, $C^- \leq u(x, t) \leq C^- + \delta_0$, en rappelant alors (ii) de **la Condition 2.2** :

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

Et en intégrant ceci sur $(C^-, u(x, t))$ par rapport à s , on obtient :

$$f(u(x, t)) \geq \frac{1}{2}m_1(u(x, t) - C^-)^2. \quad (2.61)$$

En raison de la condition $u^\infty > C^-$ et de la monotonie de $a_1(t)$ avec 2.54 il s'ensuit : Pour tout α avec $0 < \alpha < (u^\infty - C^-)$, il existe $T_\alpha > 0$ tel que :

$$a_1(t)C_\varphi \geq C^- + \alpha \quad \forall t \geq T_\alpha.$$

En substituant ceci dans 2.61, on obtient avec l'inégalité de Young :

$$\begin{aligned} f(u(x, t)) &\geq \frac{m_1}{2}(a_1(t)C_\varphi + \varphi^\perp(x, t) - C^-)^2 \geq \frac{m_1}{2}(\alpha + \varphi^\perp(x, t))^2, \\ &\geq \frac{m_1}{2}(\alpha^2 + 2\alpha |\varphi^\perp(x, t)| + |\varphi^\perp(x, t)|^2), \\ &\geq \frac{m_1}{2}(\frac{1}{2}\alpha^2 - |\varphi^\perp(x, t)|^2) \quad \forall t \geq T_\alpha \text{ et } x \in \Omega_2(t). \end{aligned}$$

De plus comme cette estimation est toujours valable pour le cas où $u(x, t) = C^- + \delta_0$, (iii) de **La condition 2.2** implique :

$$f(u(x, t)) \geq f(C^- + \delta_0) \geq \frac{m_1}{2}(\frac{1}{2}\alpha^2 - |\varphi^\perp(x, t)|^2) \quad \forall t \geq T_\alpha \text{ et } x \in \Omega_2(t).$$

Puisque $f(u(x, t)) = 0 = f'(u(x, t))$ dans $\Omega_1(t)$ pour $t \geq T_\alpha$, substituer ces estimations à $f(u(x, t))$ dans 2.53, on a :

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq L_f \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} \int_{\Omega_2(t) \cup \Omega_3(t)} |\nabla(u(x, t))| |\nabla N_1(x, t)| dx \\ &\quad - \frac{m_1}{4} \alpha^2 \int_{\Omega_2(t) \cup \Omega_3(t)} |\nabla N_1(x, t)|^2 dx \\ + \frac{m_1}{2} \int_{\Omega_2(t) \cup \Omega_3(t)} |\varphi^\perp(x, t)|^2 |\nabla N_1(x, t)| dx &\quad \forall t \geq T_\alpha. \end{aligned}$$

D'où par l'inégalité de Young, l'inégalité de Wirtinger et l'espace de Sobolev plongeant $H^2(\Omega) \rightarrow L^\infty(\Omega)$, il existe une constante C_{10} telle que :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq \frac{2L_f \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)}}{m_1 \alpha} \|\nabla u(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + m_1 \|\varphi^\perp(t)\|_{L^\infty(\Omega)}^2 \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2. \\ &\leq C_{10} (\|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\Delta \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2) \quad \forall t \geq T_\alpha. \end{aligned}$$

L'intégration de cette plus (T_α, t) et l'application de l'inégalité de Grunwald, compte tenu de 2.42 et 2.43, on trouve que :

$$\begin{aligned} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq (\|\nabla N_1(T_\alpha)\|_{L^2(\Omega)}^2 + C_{10} \int_{T_\alpha}^t \|\nabla \varphi^\perp(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 ds) e^{C_{10} \int_{T_\alpha}^t \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 dt} \\ &< \infty \quad \forall t \geq T_\alpha. \end{aligned}$$

Ici par le même raisonnement que pour 2.57, on obtient $\sup_{t \in [0, T_\alpha]} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)} < \infty$. Ainsi nous obtenir :

$$\sup_{t \geq 0} \|\nabla N_1(t)\|_{L^2(\Omega)} < \infty.$$

La borne de $\nabla N_2(t)$ dans $L_2(\Omega)$ peut être montrée exactement de la même manière que pour **Cas 1** $u^\infty \leq C^-$, puisque pour l'estimation de $\|\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)}$ on n'a pas utilisé la relation entre u^∞ et C^- . Cela donne :

$$\sup_{t \geq 0} \|\nabla N_2(t)\|_{L^2(\Omega)} < \infty.$$

Ainsi 2.51 est vérifié et la preuve est terminée.

Sous les hypothèses de la **condition 2.3**, le comportement à long terme peut être davantage caractérisé comme suit :

Théorème 2.4 *Soit la condition 2.3 satisfaite, alors le comportement asymptotique suivant de la solution est vérifié.*

1) Gonflement partiel :

Soit $u^\infty \leq C^-$, alors il existe un temps fini $T_p > 0$ tel que,

$$N_1(x, t) \equiv N_1(x, T_p) \quad \forall t \geq T_\alpha \quad \forall x \in \Omega.$$

Et nous avons les taux de convergence exponentiels suivants pour tout $x \in \Omega$ et $t \geq T_\alpha$:

$$\begin{aligned} N_2(x, t) &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-g(\underline{\varrho})t}), \\ N_3(x, t) &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} \bar{N}(x) - N_1(x, T_p) && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-g(\underline{\varrho})t}), \\ a_1(t) &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} a_1^\infty && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-g(\underline{\varrho})t}), \\ \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_1 t}), \\ \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_1 t}). \end{aligned}$$

Ces taux dépendent de la fonction du modèle g et du paramètre défini précédemment $\underline{\varrho} = \min(\varrho, \varrho_0)$ en correspondance avec la **Condition 2.2** et la **Proposition 2.2** et on a $\gamma = \min(\frac{d_1}{2C_W^2}, g(\underline{\varrho})) > 0$.

2) Gonflement complet :

Soit $u^\infty > C^-$, alors il existe un $T_C > 0$ tel que pour tout $x \in \Omega$ et tout $t \geq T_C$ des taux de convergence exponentiels suivants sont valables,

$$\begin{aligned} N_1(x, t) &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-f(C^- + \delta)t}), \\ N_2(x, t) &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\eta t}), \\ N_3(x, t) &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} \bar{N}(x) && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\eta t}), \\ a_1(t) &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} a_1^\infty && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\eta t}), \\ \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_2 t}), \\ \|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 && \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_2 t}). \end{aligned}$$

Où γ et η sont des constantes positives dépendant de $(u^\infty - C^-, \delta_0)$ et $(u^\infty - C^-, \rho_0, f(\cdot), g(\cdot))$ respectivement et $\gamma_2 = \min(\frac{d_1}{2C_W^2}, \eta) > 0$.

Ici la terminologie $v(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} v^\infty$ pour $\mathcal{O}(e^{-kt})$ signifie qu'il existe une constante $C > 0$ tel que :

$$|v(t) - v^\infty| \leq Ce^{-kt}.$$

Preuve. ■

2.4.1 Gonflement partiel

Nous commençons par le cas de gonflement partiel. Par la convergence de $u(x, t)$ à $u^\infty < C^-$ assure l'existence d'un temps $T_p > 0$ tel que :

$$u(x, t) \leq C^- \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_p,$$

et par conséquent,

$$f u(x, t) = 0 \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_p. \quad (2.62)$$

D'après 2.2, on a :

$$N_1(x, t) \equiv N_1(x, T_p) \quad \forall t \geq T_p.$$

Pour l'équation 2.3, par 2.62 et la définition de $\underline{\varrho}$, elle est valable pour tout $t \geq T_p$,

$$\partial_t N_2(x, t) = -g(u(x, t))N_2(x, t) \leq -g(\underline{\varrho})N_2(x, t).$$

Qui donne

$$N_2(x, t) \leq N_2(x, T_p)e^{-g(\underline{\varrho})N_2(x, T_p)t} \leq \|\overline{N}\|_{L^\infty(\Omega)} e^{-g(\underline{\varrho})T_p} e^{-g(\underline{\varrho})t} \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_p, \quad (2.63)$$

C'est-à-dire que nous avons une convergence exponentielle de $N_2(x, t)$ vers 0. D'après la loi de conservation, nous savons :

$$N_3(x, t) = \overline{N}(x) - N_1(x, T_p) - N_2(x, t) \quad \forall t \geq T_p.$$

D'où suit,

$$\begin{aligned} N_3^\infty(x) &= \overline{N}(x) - N_1(x, T_p) \\ \text{et } |N_3(x, t) - N_3^\infty(x)| &= N_2(x, t), \quad \forall t \geq T_p, \end{aligned}$$

qui avec 2.63 donne,

$$|N_3(x, t) - N_3^\infty(x)| \leq \|\overline{N}\|_{L^\infty(\Omega)} e^{g(\underline{\varrho})T_p} e^{-g(\underline{\varrho})t} \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_p. \quad (2.64)$$

Or, au vu de 2.33 et 2.64, on voit facilement que,

$$a_1(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} a_1^\infty \quad \text{dans } \mathcal{O}(e^{-g(\underline{\varrho})t}).$$

Quant à la convergence de $\|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2$, on applique **(ii)** de **la proposition 2.3** avec $y(t) = \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2$, $\gamma_0 = \frac{d_1}{C_W^2}$ et $t_0 = \frac{t}{2}$ 2.38. On obtient alors par 2.63,

$$\begin{aligned} \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq \|\varphi^\perp(t_0)\|_{L^2(\Omega)}^2 e^{-\gamma_0(t-t_0)} + \frac{d_2^2 C_W^2}{d_1} g^* \int_{t_0}^t \|N_2(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 ds \\ &\leq \sup_{t>0} \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 e^{-\frac{\gamma_0}{2}t} + \frac{d_2^2 C_W^2}{d_1} g^* \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)}^2 e^{2g(\underline{\varrho})T_p} \int_{t_0}^t e^{-2g(\underline{\varrho})s} ds \\ &\leq \sup_{t>0} \|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 e^{-\frac{\gamma_0}{2}t} + \frac{d_2^2 C_W^2}{d_1 2g(\underline{\varrho})} g^* \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)}^2 e^{2g(\underline{\varrho})T_p} e^{-g(\underline{\varrho})t}. \end{aligned}$$

Ce qui implique,

$$\|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 \quad \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_1 t}), \quad \text{avec } \gamma_1 = \min\left(\frac{d_1}{2C_W^2}, g(\underline{\varrho})\right).$$

Quant à $\|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2$, de 2.44 on obtient maintenant :

$$\frac{d}{dt} \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{d_1}{C_W^2} \|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \frac{d_2^2 C_W^2}{d_1} g^* \|N_2(t)\|_{L^\infty(\Omega)}^2.$$

Répétant ainsi le même argument que pour $\|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2$, on obtient la convergence :

$$\|\nabla\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0 \quad \text{dans } \mathcal{O}(e^{-\gamma_1 t}).$$

2.4.2 Gonflement comple

Dans le cas complet de gonflement où $u^\infty > C^-$, l'uniforme la convergence de $u(x, t)$ vers u^∞ implique que pour tout $\beta \in (0, u^\infty - C^-)$, il existe un temps $T_C = T_C(\beta) > 0$ 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 entre deux cas conformément à **la Condition 2.2** :

- $u(x, t) \geq C^- + \delta_0$, où $\delta_0 > 0$ désigne la constante de la Condition 2, c'est-à-dire $\beta \geq \delta_0$. Dans ce cas, il résulte du (iii) de la Condition 2 que,

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

- $u(x, t) \in (C^-, C^- + \delta_0)$, ce qui signifie qu'on est dans le cas (ii) de la Condition 2, où on a la relation $f'(u(x, t)) \geq m_1 \beta > 0$, d'où suit :

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

En résumé nous concluons,

$$f(u(x, t)) \geq f(C^- + \delta) > 0 \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_C \quad \text{comme } \gamma = \min(\beta, \delta_0). \quad (2.65)$$

Et en plus par (iii) et (iv) de **la Condition 2.2**,

$$g(u(x, t)) \geq g(\zeta) > 0 \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_C \quad \text{comme } \zeta = \min(\varrho_0, C^- + \beta). \quad (2.66)$$

En substituant la relation 2.65 dans l'équation du modèle (2), on obtient la décroissance exponentielle de $N_1(x, t)$ à 0 :

$$N_1(x, t) \leq N_1(x, T_C) e^{-f(C^- + \gamma)(t - T_C)} \leq \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} e^{f(C^- + \gamma)T_C} e^{-f(C^- + \gamma)t} \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_C.$$

De plus la deuxième équation du modèle 2.3,

$$\partial_t N_2(x, t) = f(u(x, t)) N_1(x, t) - g(u(x, t)) N_2(x, t),$$

peut être estimée au moyen du résultat précédent, (ii) de **la Condition 2.1** et 2.66 comme suit :

$$\partial_t N_2(x, t) \leq C_0 e^{-f(C^- + \gamma)t} - g(\zeta) N_2(x, t), \quad C_0 = f^* \|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} e^{f(C^- + \gamma)T_C}. \quad (2.67)$$

Soit ici n'importe quel nombre satisfaisant,

$$0 < \eta < \min(f(C^- + \gamma), g(\zeta)).$$

Alors par 2.67 , on obtient facilement :

$$\partial_t (e^{\eta t} N_2(x, t)) \leq C_0 e^{-(f(C^- + \gamma) - \eta)t} \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_C. \quad (2.68)$$

Donc en intégrant 2.68 sur (T_C, t) , on obtient la décroissance exponentielle de $N_2(x, t)$:

$$N_2(x, t) \leq (\|\bar{N}\|_{L^\infty(\Omega)} e^{\eta T_C} + \frac{C_0}{f(C^- + \gamma) - \eta} e^{-(f(C^- + \gamma) - \eta)T_C}) e^{-\eta t} \quad \forall x \in \Omega \quad \forall t \geq T_C.$$

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

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

La convergence exponentielle pour $a_1(t)$, $\|\varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2$ et $\|\nabla \varphi^\perp(t)\|_{L^2(\Omega)}^2$ peut être dérivé du même raisonnement que pour le cas de gonflement partiel avec $g(\underline{\varrho})$ remplacé par η .

Chapitre 3

Application et simulation numérique

3.1 Simulation numérique

Le modèle présenté va maintenant être analysé numériquement. On considère le domaine Ω décrit un tube à essai contenant des mitochondries purifiées. Nous sommes intéressés par les effets de l'ajout d'une certaine quantité de calcium aux mitochondries intactes. L'évolution temporelle de la concentration en calcium u et des sous-populations mitochondriales N_1 (intact), N_2 (gonflement) et N_3 (complètement gonflé) est simulé à l'aide de MATLAB.

Sur la base des observations biologiques mentionnées au début, nous supposons une forme sigmoïde des fonctions modèles f et g déterminées de la manière suivante :

$$f(s) = \begin{cases} 0, & \text{pour } s < C^-, \\ f^*, & \text{pour } s > C^+, \\ -\frac{f^*}{2} \cos\left(\frac{(s - C^-)\pi}{C^+ - C^-}\right) + \frac{f^*}{2}, & \text{autre,} \end{cases}$$

$$g(s) = \begin{cases} g^*, & \text{pour } s > C^+, \\ -\frac{g^*}{2} \cos\left(\frac{s\pi}{C^+}\right) + \frac{g^*}{2}, & \text{autre.} \end{cases}$$

Les paramètres du modèle que nous avons utilisés pour les simulations sont indiqués dans le tableau 1.

Les concentrations en calcium C^- et C^+ sont adaptées de [10], les autres paramètres sont choisis exemplaires. Le pas de discrétisation de l'espace est de $1/40$ et le nombre de grille points = 40^2 .

<i>Nom</i>	La description	<i>Valeur</i>
d_1	paramètre de diffusion	0.2
d_2	paramètre de rétroaction	30
f^*	taux de transition maximal $N_1 \rightsquigarrow N_2$	1
g^*	taux de transition maximal $N_2 \rightsquigarrow N_3$	0.1
C^-	seuil d'initiation $N_1 \rightsquigarrow N_2$	20
C^+	seuil de saturation	200
$h_x = \frac{1}{N}$	taille du pas de discrétisation spatiale	$\frac{1}{40}$
h_t	taille du pas de discrétisation temporelle	1

Tableau1-Paramètres du modèle

3.1.1 Approximation numérique

L'EDP décrivant le processus de diffusion du calcium est discrétisé par rapport à l'espace par moyen de l'approche des différences finies standard. Ici, le La placier est approximé par l'utilisation de l'étoile à cinq branches. Ce faisant, la EDP est transférée dans une EDO et nous nous retrouvons avec un système EDO sur le domaine discret. En raison de la faible complexité numérique du modèle, cela peut être facilement réalisé en utilisant la méthode explicite d'Euler. Le Neumann homogène condition aux limites est réalisée en introduisant des points fantômes afin de calculer la dérivée normale à la frontière.

3.1.2 Valeurs initiales

Comme nous l'avons souligné plus tôt, au début toutes les mitochondries sont intactes et avec ce la ni dans le processus de gonflement ni complètement gonflé, c'est-à-dire

$$N_{1,0}(x) \equiv 1, \quad N_{2,0}(x) \equiv 0, \quad N_{3,0}(x) \equiv 0,$$

Pour la concentration en calcium, il n'est pas si clair comment déterminer l'état initial. Le la valeur initiale $u_0(x)$ définit la distribution de la quantité de Ca^{2+} ajoutée. A ce taux de la progression de la diffusion ainsi que le lieu de dosage sont d'une grande importance. Par conséquent un peut imaginer différents états initiaux possibles pour une quantité totale fixe C_{tot} de calcium ajouté. Pour les simulations nous avons utilisé $C_{tot} = 30 \bullet (N + 1)^2$ dépendant de la discrétisation spatiale et la distribution initiale du calcium est supposée être la distribution normale restreinte à le secteur $[-1, 3]$ projeté sur le domaine discret. Pour la concentration en calcium, il n'est pas clair comment déterminer l'état initial. La concentration initiale en calcium est donc déterminé par un secteur de la distribution normale standard (voir 2.10 , ?? .) Le les simulations montrent que cette quantité de calcium est suffisamment élevée pour induire un gonflement complet.

Résultats : Gonflement complet

Les colonnes de la figure 3 montrent l'évolution des variables du modèle u , N_1 , N_2 et N_3 . Ici, la première ligne affiche les données initiales décrites, puis chaque ligne affiche le différents états à des pas de temps croissants ($t = 0, 35, 150, 250, 300, 370, 400, 520, 750, 4100$) également sur les figures 4 et 5.

Remarque

Il faut être conscient des différentes échelles de temps. La diffusion du calcium se produit plus lentement que la développement des populations mitochondriales et l'état constant est atteint plus tard ($t = 4100$ pour l'évolution du calcium, $t = 1900$ pour les populations mitochondriales).

Sur la base de la distribution initiale du calcium, le gonflement ne commence pas sur l'ensemble du domaine immédiatement, mais uniquement sur les régions où les concentrations dépassent le seuil de gonflement C^- . Un résultat remarquable est l'onde de calcium qui se

propage clairement, qui particulièrement devient évident dans l'évolution de N^2 . Si l'on compare la dynamique avec celle de simple diffusion sans aucune rétroaction, l'évolution résultante du calcium induite par les mitochondries le gonflement est en effet complètement différent. Conformément aux résultats analytiques, dans le fin toutes les mitochondries sont complètement gonflées et la concentration de calcium est constante surtout le domaine.

Résultats : Gonflement partiel

Considérons maintenant une quantité totale de calcium beaucoup plus faible, $C_{tot} = 2, 1 \bullet (N+1)^2$ ajouté en deux distributions initiales variables. Les simulations montrent que ce petit changement dans le degré de localisation décide entre un gonflement complet et partiel. Dans les figures 4 et 5, nous montrer l'évolution de u et N_1 afin d'obtenir une description qualitative de la différence entre le gonflement complet et partiel, par lequel il est montré comment un légèrement modifié l'état initial peut conduire à un gonflement partiel (sur le côté droit) ou un gonflement complet (à gauche).

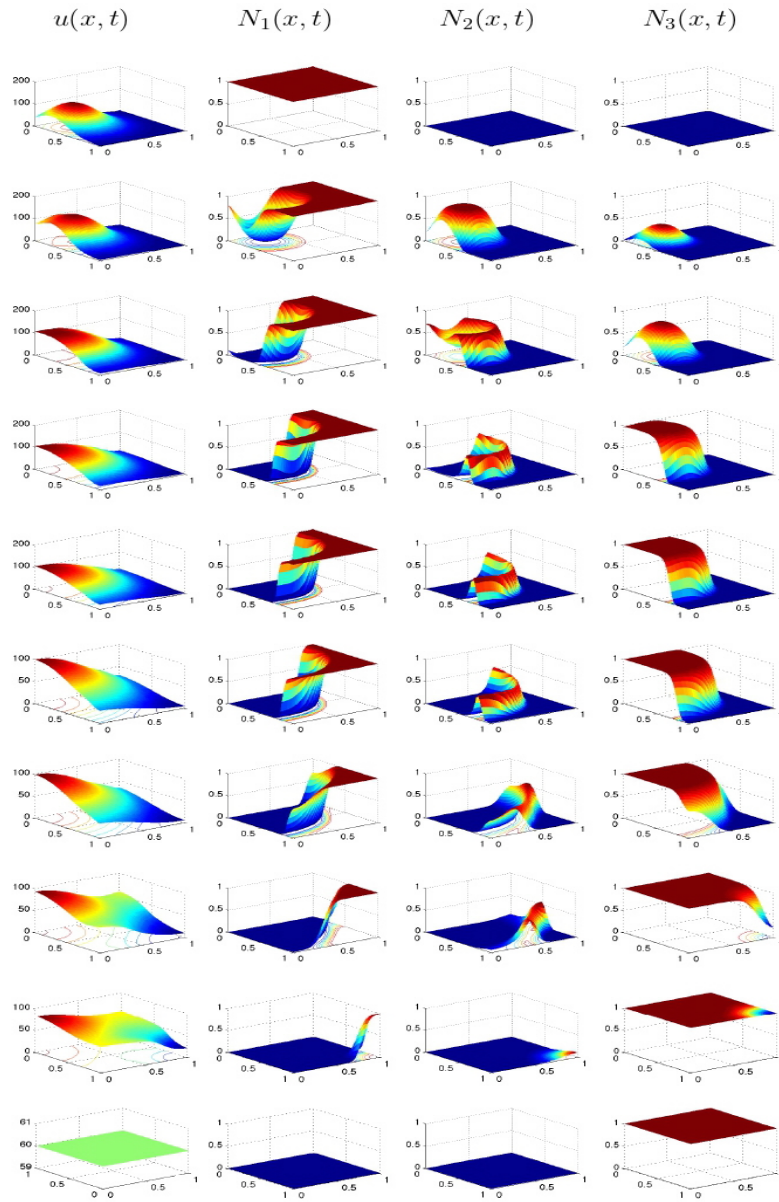
3.2 Conclusion

Le modèle mathématique développé est en totale conformité avec le modèle biologiquement attendu résultats. Il fournit une compréhension approfondie du mécanisme sous-jacent en mettant l'accent sur le développement spatial.

Ceci est d'une grande importance pour la compréhension des processus se déroulant in vivo. L'analyse mathématique donne des résultats intéressants et en particulier nous avons pu obtenir une classification complète du processus de gonflement mitochondrial.

La robustesse et validité du modèle dérivé ont été démontrées. Ce modèle peut également être adapté au processus de gonflement ayant lieu dans les cellules au lieu de tubes à essai en changeant la condition aux limites. Une cellule n'est plus un système fermé et par conséquent, il existe un flux de calcium sur la frontière conduisant aux conditions aux limites de Robin.

Figure 3 – Evolution of the model variables



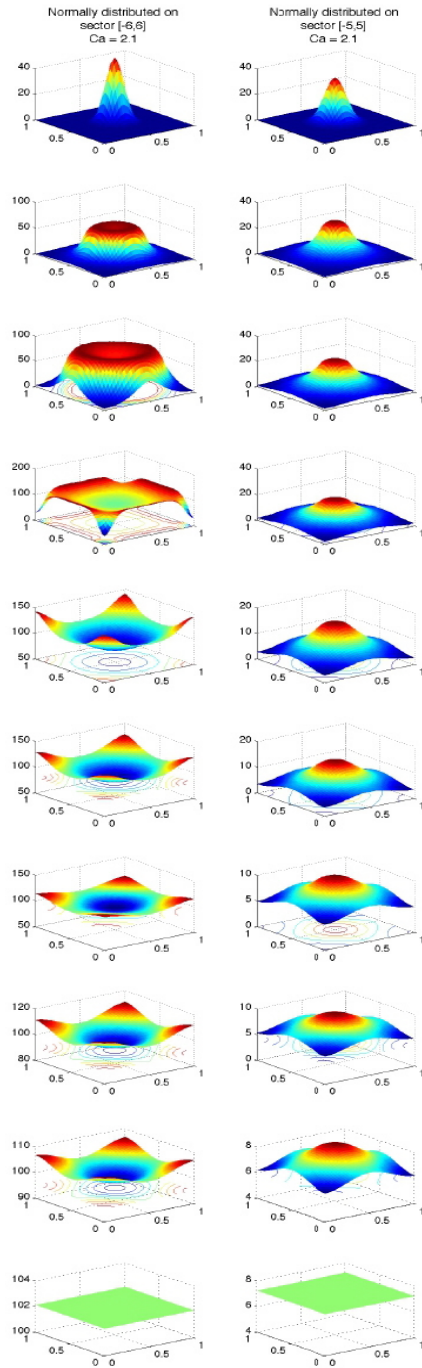


Figure 4 – $u(x, t)$: Comparison of complete and partial swelling

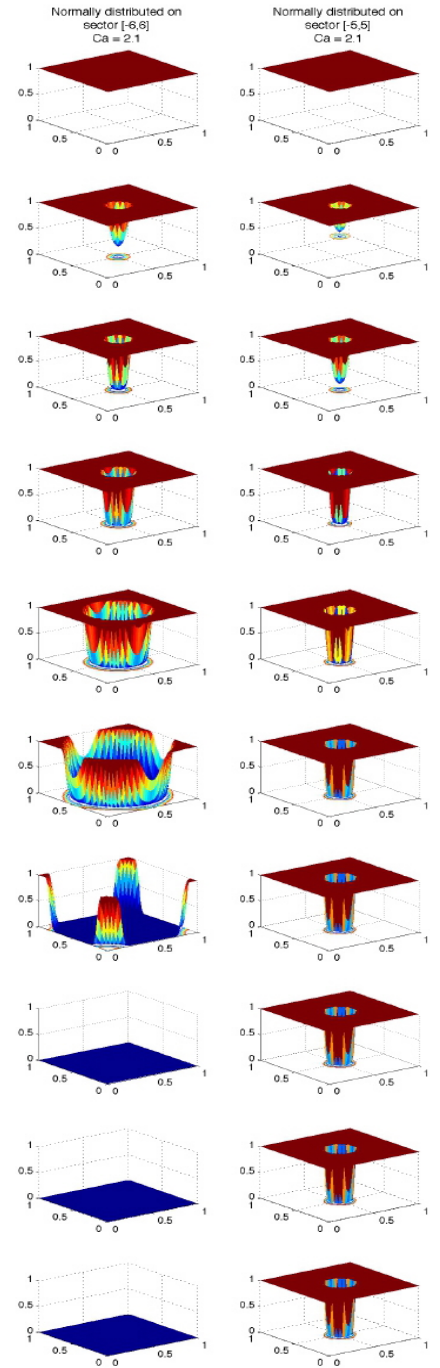


Figure 5 – $N_1(x, t)$: Comparison of complete and partial swelling

Conclusion générale

Dans ce mémoire on a étudié un problème biologique, on a étudié un nouveau modèle mathématique de ce phénomène, un modèle pour un gonflement des mitochondries dans un organisme vivant, il inclut les effets spatiaux, qui sont d'une grande importance pour le processus qui considère trois sous-populations mitochondriales dont le degré de gonflement varie. 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.

L'évolution de ces groupes dépend de la concentration actuelle de calcium et est décrite par un système des EDOs. La propagation du calcium est modélisée par une équation de réaction-diffusion prenant en compte les effets spatiaux.

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 perméabilisations de la membrane mitochondriale interne, entraînant le gonflement de la matrice mitochondriale.

Sous des hypothèses biologiquement pertinentes sur les données, on fait une analyse du modèle dérivé par rapport à l'existence et au comportement des solutions et obtenons une classification mathématique complète du processus de gonflement.

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

Bibliographie

- [1] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts et P. Walter, *Molecularbiologie de la cellule*, 5e éd., Garland Science, 2007.
- [2] MA Aon, S. Cortassa, E. Marban et B. O'Rourke, Synchronie whole cell oscillations dans le métabolisme mitochondrial déclenchées par une libération locale d'oxygène réactif espèces dans les mycètes cardiaques, *Journal of Biological Chemistry* 278 (2003), no. 45, 44735-44744.
- [3] MA Aon, S. Cortassa et B. O'Rourke, Percolation and criticalité in a mitochondrial network, *Actes de la National Académie of Sciences des États-Unis* 101 (2004), non. 13, 4447-4452.
- [4] AV Babin et MI Vishik, *Attracteurs d'équations d'évolution*, Hollande du Nord, 1992.
- [5] SV Baranov, IG Stavrovskaya, AM Brown, AM Tyryshkin et BS Kristal, Modèle cinétique pour la transition de perméabilité induite par Ca^{2+} dans des mitochondries hépatiques énergisées : la distinction entre les mécanismes inhibiteurs, *Journal of Biological Chemistry* 283 (2008), n. 2, 665-676.
- [6] H. Brézis, *Opérateurs maximaux monotones et semi-groupes de contractions dans les espaces de Hilbert*, vol. 5, Hollande du Nord, 1973.
- [7] [sept], *Analyse fonctionnelle, Espaces de Sobolev et équations aux dérivées partielles*, Springer, 2010.
- [8] G. Calamita, D. Ferri, P. Gena, GE Liquori, A. Cavalier, D. Thomas et M. Svelto, La membrane mitochondriale interne a des canaux d'eau aquaporine-8 et est hautement perméable à l'eau, *Journal of Biological Chemistry* 280 (2005), no. 17, 17149-17153.
- [9] VV Chepyzhov et MI Vishik, *Attracteurs pour les équations de la physique mathématique*, Société mathématique américaine, 2002.
- [10] S. Eisenhofer, *Un système couplé d'équations aux dérivées ordinaires et partielles modélisant le gonflement de mitochondrie*, Thèse de doctorat, Université technique de Munich, 2013.
- [11] S. Eisenhofer, F. Toókos, BA Hense, S. Schulz, F. Filbir et H. Zischka, A mathématique-modèle du gonflement mitochondrial, *BMC Research Notes* 3 (2010), no. 1, 67.
- [12] D. Gulbarga et Trudaine NS, *Équations aux dérivées partielles elliptiques de second ordre*, 2e éd., Springer, 1983.
- [13] DR Green et G. Kroemer, La physiopathologie de la mort cellulaire mitochondriale, *Science* 305 (2004), no. 5684, 626-629.
- [14] DR Hunter, RA Haworth et JH Southard, Relation entre la configuration, fonction et perméabilité dans les mitochondries traitées au calcium, *Journal of Biological Chemistry* 251 (1976), no. 16, 5069-5077.

-
- [15] G. Kroemer, L. Galluzzi et C. Brenner, Perméabilisations de la membrane mitochondriale dans la mort cellulaire, *Physiologie Reviens* 87 (2007), no. 1, 99-163.
- [16] G. Leoni et M. Morini, Conditions nécessaires et suffisantes pour la règle de la chaîne dans $W_{1,1} \text{loc}(\mathbb{R}^n; \mathbb{R}^d)$ et $BV \text{loc}(\mathbb{R}^n; \mathbb{R}^d)$, *J. Eur. Math. Soc.* 9 (2007), n. 9, 219-252.
- [17] S. Massari, Analyse cinétique de la transition de perméabilité mitochondriale, *Journal of Chimie biologique* 271 (1996), no. 50, 31942-31948.
- [18] S. Naghdi, M. Waldeck-Weiermair, I. Fertschai, M. Poteser, WF Graier et R. Malli, l'absorption mitochondriale de Ca^{2+} et non la motilité mitochondriale est requise pour l'entrée Ca^{2+} gérée en magasin dépendant de STIM1-Orai1, *Journal of Cell Science* 123(2010), non. 15, 2553-2564.
- [19] M. Ôtani, Perturbations non monotones pour les équations paraboliques non linéaires associées avec opérateurs sous-différentiels, problèmes de Cauchy, *Journal of Differential Equations* 46(1982), n. 2, 268-299.
- [20] PX Petit, M. Gubern, P. Diolez, SA Susin, N. Zamzami et G. Kroemer, Dis-rupture de la membrane mitochondriale externe à la suite d'un gonflement de grande amplitude : L'impact d'une transition de perméabilité irréversible, *lettres FEBS* 426 (1998), no. 1, 111-116.
- [21] V. Petronilli, C. Cola, S. Massai, R. Colonna et P. Bernardi, Effecteurs physiologiques modifier la détection de tension par le pore de transition de perméabilité sensible à la cyclosporine A de mitochondries, *Journal of Biological Chemistry* 268 (1993), no. 29, 21939-21945.
- [22] AV Pokhilko, FI Ataulakhanov et EL Holmuhamedov, Modèle mathématique de homéostasie ionique mitochondriale : trois modes de transport du Ca^{2+} , *Journal of Theoretical Biology* 243 (2006), no. 1, 152-169.
- [23] R. Rizzuto, S. Marchi, M. Bonora, P. Aguiari, A. Bononi, D. De Stefani, C. Giorgi, S. Leo, A. Rimessi, R. Siviero, E. Zecchini et P. Pinton, transfert de Ca^{2+} du ER aux mitochondries : Quand, comment et pourquoi, *Biochimique et Biophysique Acta (BBA)-Bioénergétique* 1787 (2009), no. 11, 1342-1351.
- [24] R. Rizzuto et T. Pozzan, Microdomains of intracellulaire Ca^{2+} : Molecular déterminants et conséquences fonctionnelles, *Physiologie Reviens* 86 (2006), no. 1, 369-408.
- [25] VA Selivanov, F. Ichas, EL Holmuhamedov, LS Jouaville, YV Evtodienko et JP Mazat, Un modèle de libération de Ca^{2+} induite par le Ca^{2+} mitochondrial simulant le Ca^{2+} oscillations et pointes générées par les mitochondries, *Biophysical Chemistry* 72 (1998), non. 1-2, 111-121.
- [26] H. Zischka, N. Larochette, F. Hoffmann, D. Hamöller, N. Jägemann, J. Lichtman-negger, L. Jennen, J. Müller-Höcker, F. Roggel, M. Göttlicher, AM Vollmar et G. Kroemer, Analyse électrophorétique de la rupture de la membrane externe mitochondriale induite par la transition de perméabilité, *Analytical Chemistry* 80 (2008), no. 13, 5051-5058.