

Modélisation de l'électroperméabilisation à l'échelle cellulaire

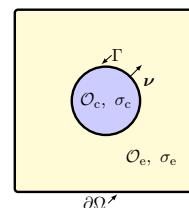
Michael Leguèbe, INRIA Bordeaux Sud-Ouest

Clair Poignard, INRIA Bordeaux Sud-Ouest

Mots-clés : Modélisation cellulaire, équations aux dérivées partielles non-linéaires, différences finies sur grille cartésienne, diffusion surfacique

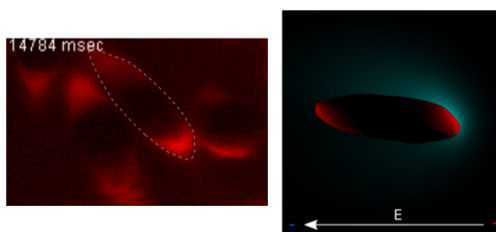
L'électroperméabilisation, ou électroporation, est une déstructuration de la membrane d'une cellule lorsque celle-ci est soumise à un champ électrique intense. Ce phénomène permet l'internalisation de molécules qui jusqu'alors ne pouvaient pas pénétrer dans le cytoplasme. Bien que la plupart des données expérimentales disponibles décrivent l'entrée de ces molécules, les modèles existants d'électroporation, en particulier le modèle de Krassowska *et al.* [1] qui est le plus usité, associent directement la perméabilité de la cellule à son état conducteur. De plus, les expériences montrent que l'état perméable d'une cellule peut durer plusieurs minutes [2], tandis qu'il a été montré que la conductivité membranaire retrouve sa valeur initiale en quelques microsecondes après l'arrêt du choc électrique. Le modèle que nous proposons inclut d'une part la résolution des équations du potentiel électrique U , couplée à un modèle de transport électrophorétique et de diffusion d'une molécule M :

$$\begin{cases} \Delta U = 0 \text{ dans } \mathcal{O}_e \cup \mathcal{O}_c, \\ [\sigma \partial_n U]_\Gamma = 0, \\ C_m \partial_t [U]_\Gamma + S_m(t, [U]_\Gamma) [U]_\Gamma = \sigma_e \partial_n U, \end{cases} \quad \begin{cases} \partial_t M - d\Delta M = \mu \nabla \cdot (M \nabla U) \text{ dans } \mathcal{O}_e, \\ \partial_t M - d\Delta M = 0 \text{ dans } \mathcal{O}_c, \\ [d\partial_n M - \mu M \partial_n U]_\Gamma = 0, \\ P_m(t, X_1) [M]_\Gamma = d\partial_n M. \end{cases}$$



D'autre part, ce modèle permet la distinction entre les états poreux et perméable de la membrane, respectivement à l'aide de deux fonctions X_1 et X_2 qui interviennent dans les définitions de la conductivité surfacique S_m et de la perméabilité P_m . Ces fonctions contiennent les dynamiques de création et de fermetures des pores pour X_1 et des zones perméables pour X_2 , cette dernière vérifiant notamment une équation de réaction diffusion sur la surface de la membrane.

L'objet de cette communication est de présenter les intérêts de notre modèle d'électroperméabilisation, ainsi que les méthodes numériques utilisées pour le résoudre [3]. L'étape de calibration précise des paramètres ne fait pas partie de ce travail. Toutefois, les résultats présentés montreront que le modèle est qualitativement en accord avec les expériences d'internalisation de colorants dans les cellules (ci-contre), et permet d'expliquer les améliorations de l'efficacité de la perméabilisation lorsque la fréquence des pulses électriques est diminuée.



INTERNALISATION D'IODURE DE PROPIDIUM APRÈS APPLICATION DE DIX PULSES DE 20 MS, 50 kV/M, 1 Hz. EN COMPARAISON DES RESULTATS EXPERIMENTAUX D'ESCOFFRE *et al.* [2].

Références

- [1] DEBRUIN K., KRASSOWSKA W., *Modelling electroporation in a single cell. I. Effects of field strength and rest potential*, Biophys. J., 1999.
- [2] ESCOFFRE J.M., PORTET T., FAVARD C., TEISSIÉ J., DEAN D., ROLS M.P., *Electromediated formation of DNA complexes with cell membranes and its consequences for gene delivery*, Biochim. Biophys. Acta, 2011.
- [3] KAVIAN O., LEGUÈBE M., POIGNARD C., WEYNANS L., "Classical" *Electropermeabilization Modelling at the Cell Scale*, J. Math. Biol., 2012.

Michael Leguèbe, INRIA Bordeaux Sud-Ouest, équipe projet MC2, Institut de Mathématiques de Bordeaux, 351 cours de la Libération, 33405 TALENCE
michael.leguebe@inria.fr