

A 3D visualization of a cell membrane structure, showing a curved surface with a grid of small squares representing the membrane. Several colored lines (green, blue, red) with arrowheads represent electric field lines or current paths passing through the membrane. The background is dark blue.

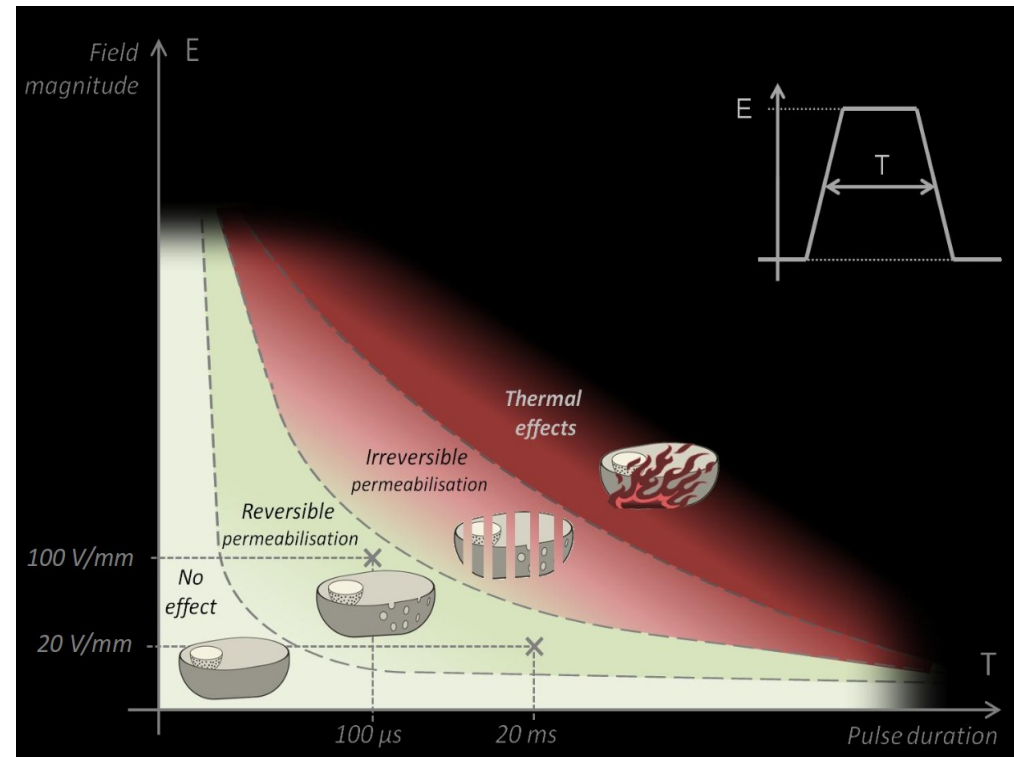
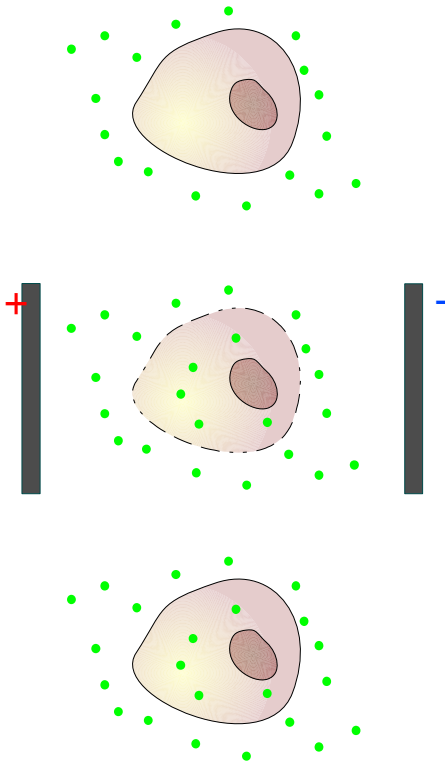
Modélisation de l'électroperméabilisation à l'échelle cellulaire.

Michael LEGUÈBE,

22 septembre 2014,
IMB, Bordeaux.

L'électroperméabilisation (EP) : un phénomène biologique

- › Réaction des membranes lipidiques sous un champ électrique intense.
- › La membrane devient conductrice et perméable à certaines molécules.
- › Le processus peut être réversible.
- › Les mécanismes ne sont pas encore déterminés de façon certaine.

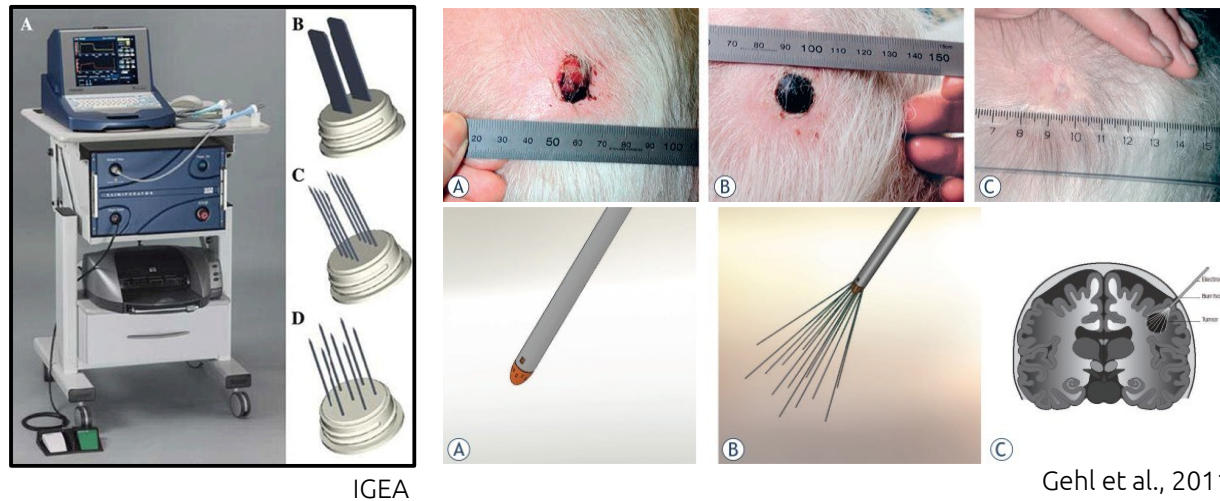


A. Silve

L'électroperméabilisation : des protocoles cliniques

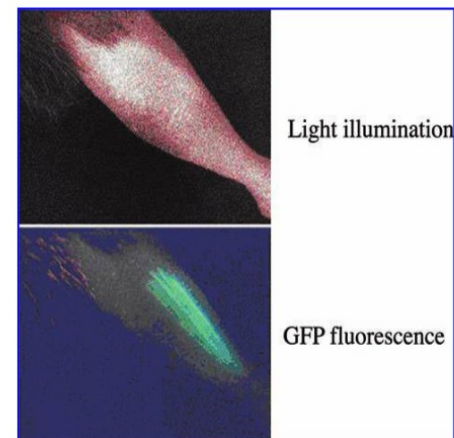
› Applications de l'EP réversible

- › Electrochimiothérapie (ECT), cisplatine, bléomycine: gain d'efficacité jusqu'à $\times 300$



- › Electrotransfert de gènes (EGT, plasmides d'ADN)

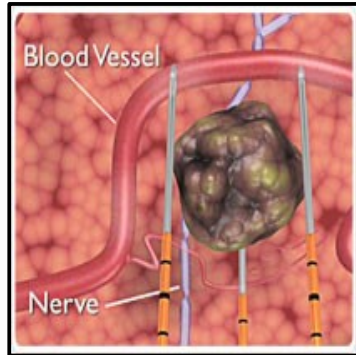
FIG. 2. Detection of GFP expression in muscles across the skin *in vivo*. The leg was observed under a stereomicroscope with a CCD camera. *Top:* Obtained by direct light. *Bottom:* Expressing fibers (in green) are clearly present under fluorescence detection. Pictures are representative images of the results on day 2 after electrotransfer, using HV plus LV combinations.



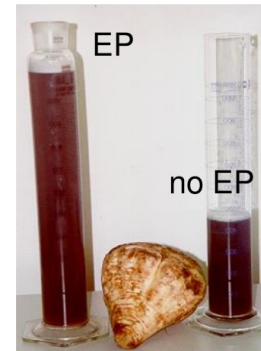
L'électroporéabilisation : des protocoles cliniques

› Applications de l'EP irréversible

› Ablation de tumeurs



› Applications non-cliniques : agro-alimentaire, etc.



Schulteiss et al., 2002

› Avantages de l'EP

- › Traitement local, limite les effets secondaires dans le cas des chimiothérapies.
- › Opérations ponctuelles.
- › Adaptée aux lésions subcutanées faciles d'accès.

› Inconvénients

- › Dommages aux tissus sains environnants
- › Plus difficile à mettre en œuvre dans les zones internes de l'organisme.

› Modèle d'électroperméabilisation.



ML, A. Silve, L.M. Mir, C. Pognard : Conducting and permeable states of cell membrane submitted to high voltage pulses : Mathematical and numerical studies validated by the experiments. JTB, 2014.

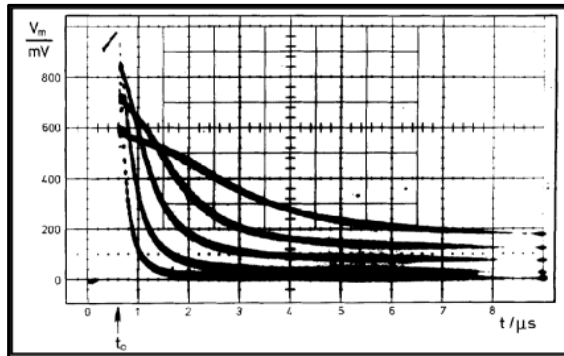
› Méthodes numériques.

› Résultats.

› Modèle de transport avec microtubules.

- › Meilleure compréhension du phénomène à l'échelle cellulaire pour en déduire des modèles d'EP des tissus.
- › Objectif : être capables de reproduire les résultats d'expériences *in vitro* (ECT, EGT).
- › Modèle simple pour faciliter la calibration : peu de paramètres, « facilement » obtenables par les expérimentateurs.
- › Lois *ad hoc* plutôt que basées sur une description incertaine des mécanismes.

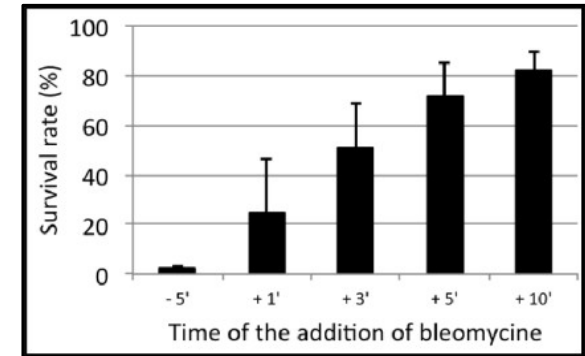
Expériences



Benz & Zimmermann, 1979



Escoffre *et al.*, 2003



A. Silve

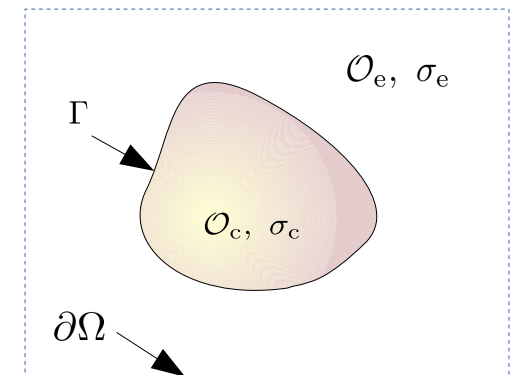
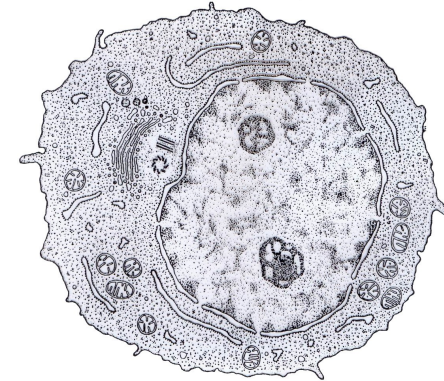
- › Différentes échelles de temps.
- › Une description de l'état électrique ne suffit pas.
- › Distinguer les états conducteur et perméable de la membrane.

Potentiel électrique dans une cellule biologique

- › Milieux homogènes, interface simple (membrane sans épaisseur)
- › Le potentiel électrique u suit une loi de Poisson. Continuité du courant à travers l'interface, loi de Kirchhoff sur le saut de potentiel à travers la membrane.

$$\left\{ \begin{array}{l} \nabla \cdot (\sigma_e \nabla u) = 0 \quad \text{dans } \mathcal{O}_e \\ \nabla \cdot (\sigma_c \nabla u) = 0 \quad \text{dans } \mathcal{O}_c \\ [\sigma \partial_n u]_{\Gamma} = 0 \\ C_m \partial_t [u]_{\Gamma} + S_m(t, [u]_{\Gamma}) [u]_{\Gamma} = \sigma_c \partial_n u \\ u|_{\partial\Omega} = g \end{array} \right.$$

- › S_m : conductivité surfacique. Sans champ électrique extérieur ($g=0$), régime linéaire $S_m=S_0$.
- › Loi sur $[u]$: cf. Pucihar, Poignard, Perrussel, Tordeux.



Modèle de Neu, DeBruin & Krassowska

- › Un courant d'électroporation est ajouté à la loi de Kirchhoff linéaire.

$$C_m \partial_t [u]_\Gamma + S_0 [u]_\Gamma + I_{ep} = \sigma_c \partial_n u, \quad I_{ep} = N_{ep}(t, [u]_\Gamma) i_{ep}([u]_\Gamma)$$

- › Courant traversant un pore :

$$i_{ep}(\lambda) = \frac{\pi r_m^2 \sigma \lambda RT}{F \delta} \cdot \frac{e^\lambda - 1}{\frac{w_0 - e^{w_0 - n\lambda} - n\lambda}{w_0 - n\lambda} e^\lambda - \frac{w_0 + e^{w_0 + n\lambda} + n\lambda}{w_0 + n\lambda}}, \quad \lambda = \frac{F}{RT} [u]_\Gamma.$$

- › Évolution de la densité de pores :

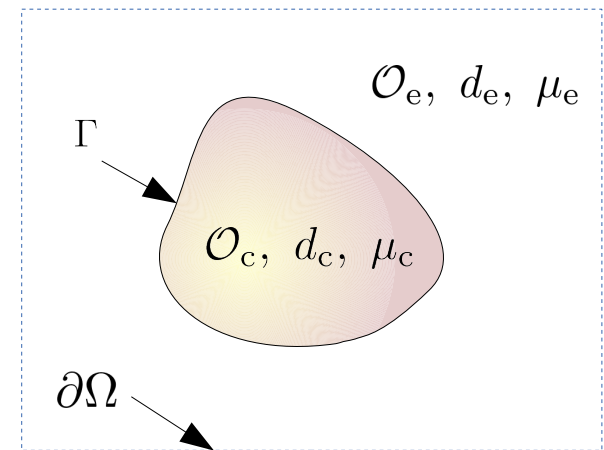
$$\frac{dN_{ep}}{dt} = \alpha e^{(V_m/V_{ep})^2} \left(1 - \frac{N_{ep}}{N_0} e^{-q(V_m/V_{ep})^2} \right).$$

- › Beaucoup de paramètres difficilement évaluable. Géométrie supposée des pores, tous identiques. N_{ep} non borné.
- › Linéarisation de i_{ep} amenant au terme $S_m([u])[u]$.

Transport et internalisation de molécules

- › Diffusion et/ou transport électrophorétique d'une concentration de molécules M : bléomycine, colorant, plasmides d'ADN, etc.

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t M - d\Delta M + \mu \nabla \cdot (M \nabla u) = 0 \text{ dans } \mathcal{O}_c \cup \mathcal{O}_e \\ [d\partial_\nu M - \mu M \partial_\nu u]_\Gamma = 0 \\ P_m(t, ?)[M]_\Gamma = d\partial_\nu M_e - \mu_e M_e \partial_\nu u_e, \\ M(t=0) = M^0 \mathbf{1}_{\mathcal{O}_e}, \\ M|_{\partial\Omega} = M^0. \end{array} \right.$$



- › P_m : perméabilité locale de la membrane. Dépend de la molécule considérée, contrairement à S_m qui est intrinsèque.
- › Modéliser l'EP, c'est définir les lois pour S_m et P_m .

État conducteur, état perméable

- › X_1 : porosité locale
 X_2 : degré local de perméabilité
- › $0 < X_1, X_2 < 1$
- › Définition de la conductivité et de la perméabilité

$$S_m := S_0 + X_1(t, [u])S_1 + X_2(t, X_1)S_2$$

$$P_m := P_0 + X_1(t, [u])P_1 + X_2(t, X_1)P_2$$

- › S_1 et S_2 : conductivités de la membrane totalement poreuse et au maximum de perméabilité.
 P_1 et P_2 : perméabilités maximales à une molécule donnée.

Dynamiques de poration-perméabilisation

- › Définitions de X_1 et X_2 , basées sur un modèle *sliding-door* d'électrophysiologie :

$$\partial_t X_1 = \frac{\beta_1([u]) - X_1}{\tau_1}$$

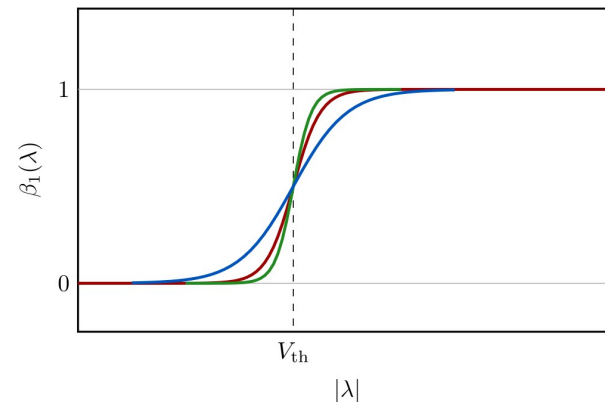
- › Pour X_2 , il faut prendre en compte différentes dynamiques et la diffusion des lipides sur la surface de la membrane.

$$\partial_t X_2 - \Delta_\Gamma X_2 = \begin{cases} \frac{\beta_2(X_1) - X_2}{\tau_{2,p}} & \text{si } \beta_2(X_1) - X_2 > 0 \\ \frac{\beta_2(X_1) - X_2}{\tau_{2,r}} & \text{si } \beta_2(X_1) - X_2 < 0 \end{cases}$$

- › β_1 et β_2 : fonctions Heaviside lissées

$$\beta_1([u]) = \frac{1}{2} (1 + \tanh(k_1(|[u]| - V_{th}))) ,$$

$$\beta_2(X_1) = \frac{1}{2} (1 + \tanh(k_2(X_1 - X_{1th}))) .$$



Existence et unicité des solutions pour le potentiel

- › Sous hypothèses de régularité de la fonction β , ($\lambda \mapsto \lambda\beta'(\lambda)$ Lipschitz), de la forme de la cellule et de la donnée au bord, on peut montrer l'existence et l'unicité du potentiel électrique.
- › Schéma de la preuve :
 - › X_1 est compris entre 0 et 1 et est Lipschitz en temps fini.
 - › Écriture du problème sur l'interface uniquement à l'aide d'opérateurs de Steklov-Poincaré (Dirichlet-to-Neumann, Neumann-to-Dirichlet).
 - › L'opérateur associant le flux à travers l'interface à un saut de potentiel donné est maximal monotone.
 - › Point fixe dans l'espace $E := C([0, T], L^2(\Gamma))$ muni de la norme

$$\|\psi\|_E := \sup_{t \in [0, T]} \exp(-\alpha t) \|\psi(t, \cdot)\|_{L^2(\Gamma)}$$

 O.Kavian, ML, C.Poignard, L.Weynans : "Classical" Electropermeabilization Modeling at the Cell Scale. JMB, 2014.

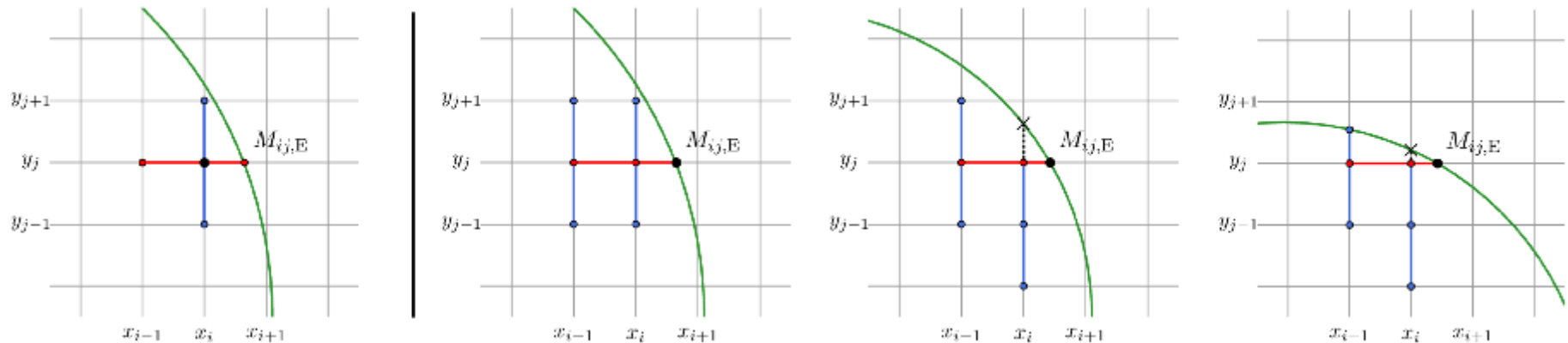
- › Dans le cas où la source est périodique, on peut aussi montrer que la réponse est périodique. On peut évaluer la vitesse de convergence vers l'état périodique : cf

 ML : Cell scale modeling of electropermeabilization by periodic pulses. RR Inria, 2014.

- › Modèle d'électroperméabilisation.
- › Méthodes numériques.
- › Résultats.
- › Modèle de transport avec microtubules.

Discrétisation des équations sur u et M .

- › Méthode différences finies sur grille cartésienne, d'ordre 2, adaptée aux problèmes avec interface [Cisternino Weynans 2012] pour la discrétisation en espace.
- › Deux inconnues sont ajoutées à chaque intersection entre la grille et l'interface. On dispose de données directement sur l'interface.
- › Les stencils de différences finies s'adaptent près de l'interface :
 - sur la grille pour le Laplacien (ex. à gauche),
 - sur la membrane pour les flux (à droite).



Discrétisation des équations sur u et M .

› Schéma numérique :

› Potentiel : $(\Delta u)^{n+1} = 0$,

$$\sigma_c(\partial_\nu u_c)^{n+1} - \sigma_e(\partial_\nu u_e)^{n+1} = 0,$$

$$\frac{C_m}{\delta t}(u_e^{n+1} - u_c^{n+1}) - \sigma_e(\partial_\nu u_e)^{n+1} = \left(\frac{C_m}{\delta t} + s_m^n \right) (u_e^n - u_c^n),$$

› Calcul de X_1 avec un schéma RK. Pour X_2 :

$$x_2^{n+1} - \delta t d_L(\Delta_\Gamma x_2)^{n+1} = x_2^n + \delta t (\beta_2(x_1^n) - x_2^n) \cdot \begin{cases} \tau_{2\text{up}}^{-1} & \text{si } \beta_2(x_1^n) > x_2^n, \\ \tau_{2\text{dw}}^{-1} & \text{si } \beta_2(x_1^n) < x_2^n. \end{cases}$$

› Mise à jour de S_m et P_m .

› Séparation entre transport et diffusion. Diffusion résolue par point fixe.

$$\begin{aligned} \frac{1}{\delta t} M^{n+1} - d(\Delta M)^{n+1} &= \frac{1}{\delta t} M^*, \\ \frac{1}{\delta t} M^* &= \frac{1}{\delta t} M^n + (\nabla \cdot (\mu M \nabla u))^n, \\ d_e(\partial_\nu M_e)^{n+1} - d_c(\partial_\nu M_c)^{n+1} &= \mu_e M_e^n (\partial_\nu u_e)^n, \\ P_m(M_e^{n+1} - M_c^{n+1}) &= d_e(\partial_\nu M_e)^{n+1} - \mu_e M_e^n (\partial_\nu u_e)^n, \end{aligned}$$

› Code C++, 2D/3D et parallélisé. Adapté à des géométries arbitraires (tirées par exemple d'images d'expériences pour la 2D).

› Courbes de convergence et preuve de la convergence en 1D :



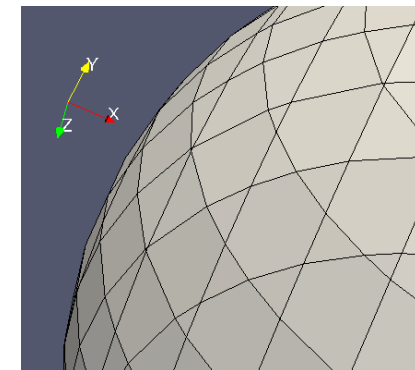
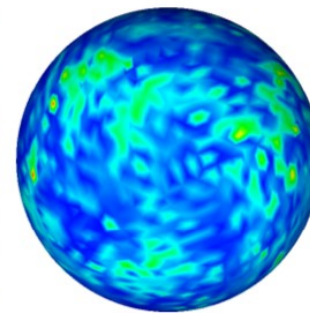
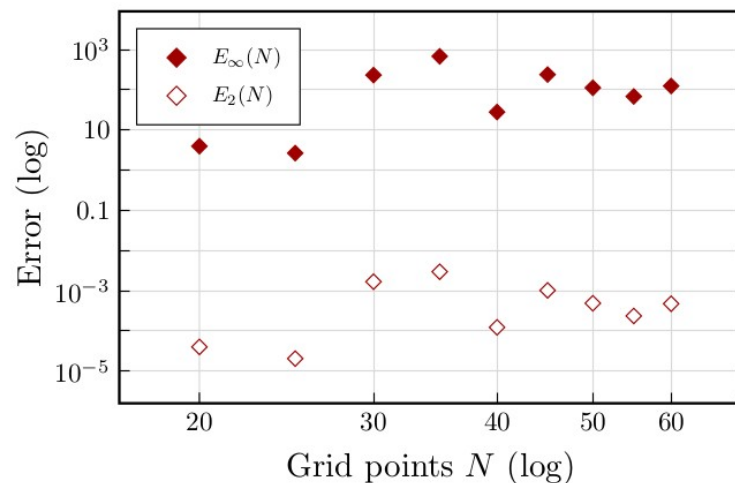
ML, C. Poinard, L. Weynans : A second order Cartesian method for the simulation of electropermeabilization cell models. RR Inria, 2014.

Discrétisation de l'opérateur de Laplace-Beltrami

- › Les lipides altérés diffusent le long de la membrane.
- › Il existe plusieurs méthodes de type volumes finis, passées en revue par [Xu,2004].
- › On peut directement utiliser le maillage généré par les points d'intersection de la méthode précédente. Mais les hétérogénéités du maillage sont catastrophiques pour la discrétisation...
- › Erreur de discrétisation mesurée par comparaison en norme L^2 entre les coordonnées exactes Ψ et celles approchées par

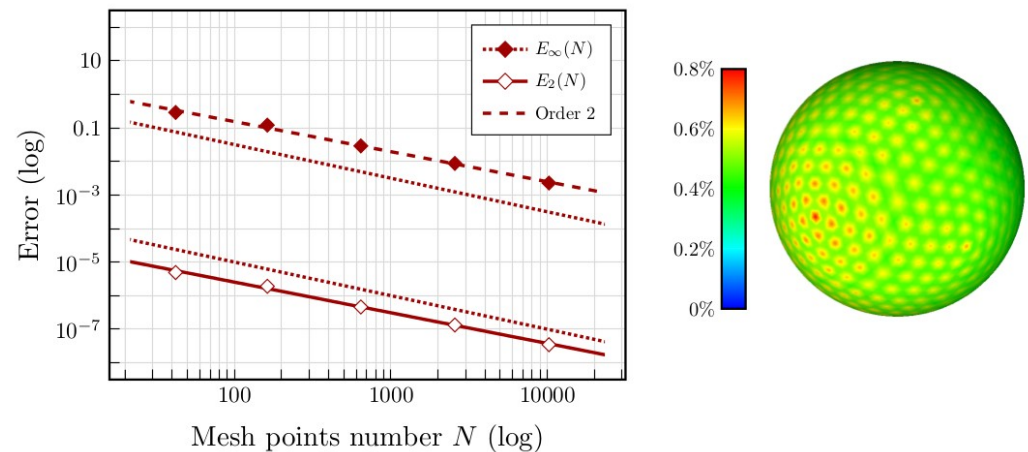
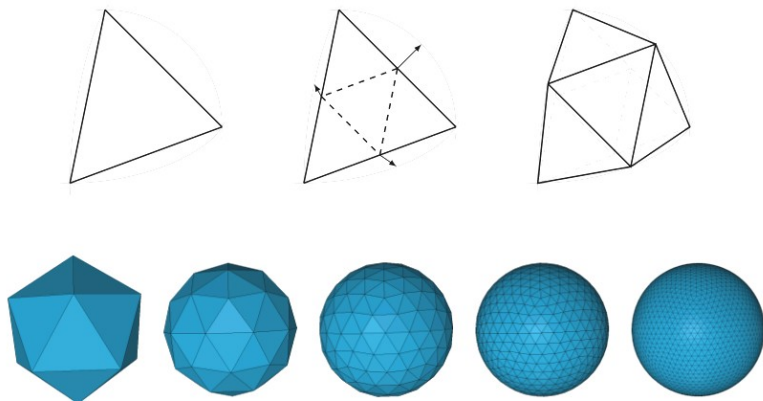
$$(\Delta_\Gamma)\psi = H,$$

où H est la courbure (connue) de la surface.



Discrétisation de l'opérateur de Laplace-Beltrami

- › Même méthode avec un maillage plus régulier (subdivisions d'un icosaèdre).
- › Réduction de l'erreur, convergence d'ordre 2, mais avec des oscillations qui apparaissent dans les tests de diffusion lorsque celle-ci est importante.



- › Remailler implique de devoir faire des interpolations entre les différentes descriptions de l'interface, avant et après avoir fait diffuser X_2 .

Discrétisation de l'opérateur de Laplace-Beltrami

- Les cellules *in vitro* étant quasiment sphériques, on utilise alors une paramétrisation $\Psi(\theta, \varphi)$ de la surface. L'expression analytique du Laplacien est donnée par :

$$\Delta_{\Gamma} f(\theta, \varphi) = \frac{1}{\sqrt{g}} \left[\partial_{\theta} (\sqrt{g} (g^{\theta\theta} \partial_{\theta} f + g^{\theta\varphi} \partial_{\varphi} f)) + \partial_{\varphi} (\sqrt{g} (g^{\theta\varphi} \partial_{\theta} f + g^{\varphi\varphi} \partial_{\varphi} f)) \right].$$

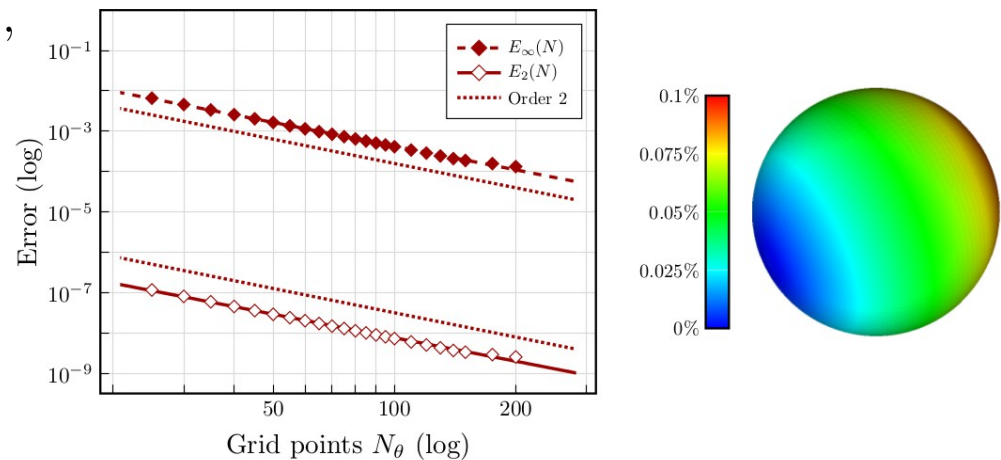
avec

$$g_{\theta\theta} := \partial_{\theta} \Psi(\theta, \varphi)^2, \quad g_{\varphi\varphi} := \partial_{\varphi} \Psi(\theta, \varphi)^2,$$

$$g_{\theta\varphi} := \langle \partial_{\theta} \Psi(\theta, \varphi), \partial_{\varphi} \Psi(\theta, \varphi) \rangle,$$

$$\mathcal{G} := \begin{pmatrix} g_{\theta\theta} & g_{\theta\varphi} \\ g_{\theta\varphi} & g_{\varphi\varphi} \end{pmatrix}, \quad g := |\det(\mathcal{G})|,$$

$$\mathcal{G}^{-1} := \begin{pmatrix} g^{\theta\theta} & g^{\theta\varphi} \\ g^{\theta\varphi} & g^{\varphi\varphi} \end{pmatrix}.$$



- La discrétisation est effectuée à l'aide de différences finies centrées d'ordre 2 sur une grille en (θ, φ) .

Nombre de points VF	Temps (s)	Nombre de points DF	Temps (s)	Réduction
642	8	648	3	- 62,5%
2562	62	2592	11	- 82,2%
10242	499	10368	57	- 88,5%

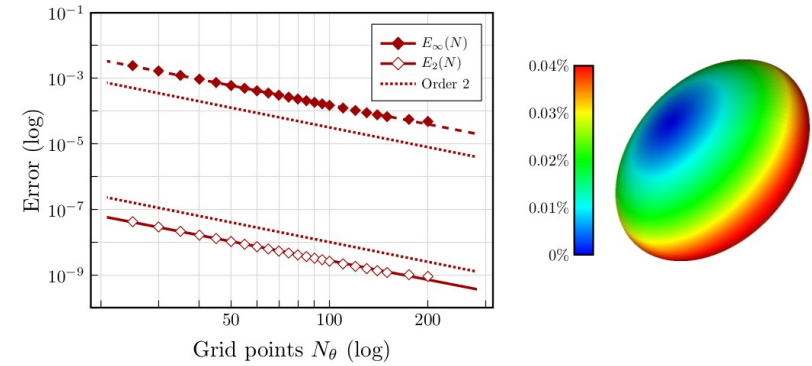
- Temps pour 1 000 itérations :

Discretisation de l'opérateur de Laplace-Beltrami

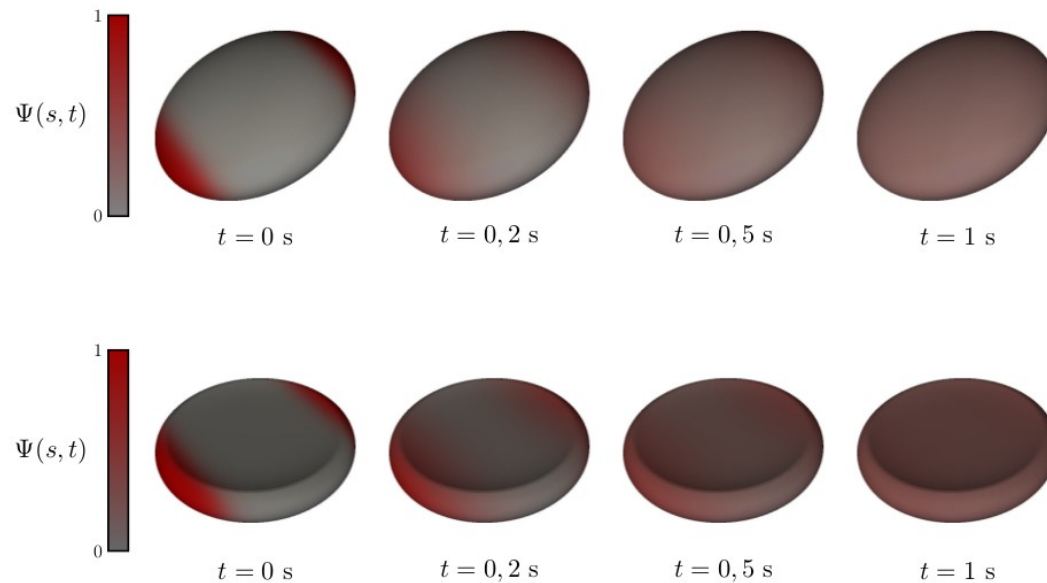
› Test de convergence sur une ellipsoïde

$$H = \begin{matrix} \text{Cartoon of a person with a question mark} \\ 1+1=? \end{matrix} \Psi(\theta, \varphi) = r \begin{pmatrix} \cos \varphi \sin \theta \\ \sin \varphi \sin \theta \\ k \cos \theta \end{pmatrix},$$

$$= -\frac{k}{r} \frac{1 + \cos^2 \theta + k^2 \sin^2 \theta}{(\cos^2 \theta + k^2 \sin^2 \theta)^2} \begin{pmatrix} k \cos \varphi \sin \theta \\ k \sin \varphi \sin \theta \\ \cos \theta \end{pmatrix}$$

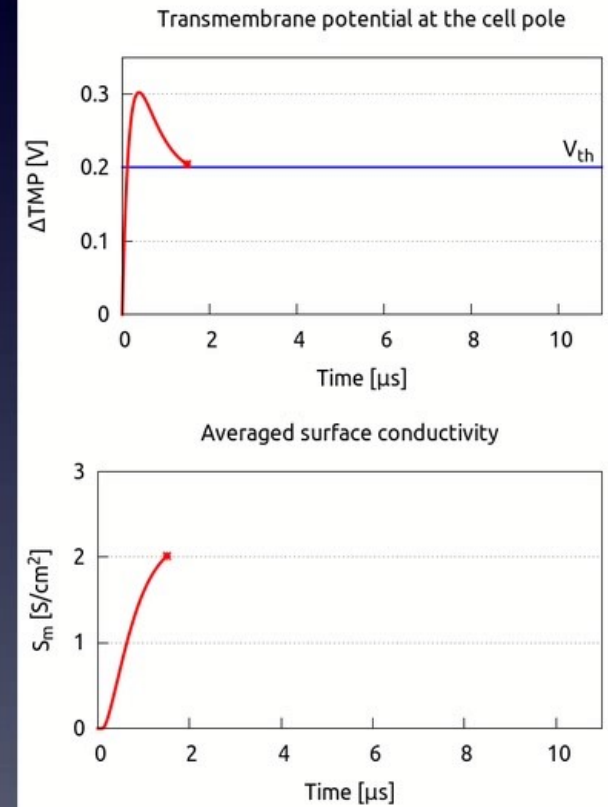
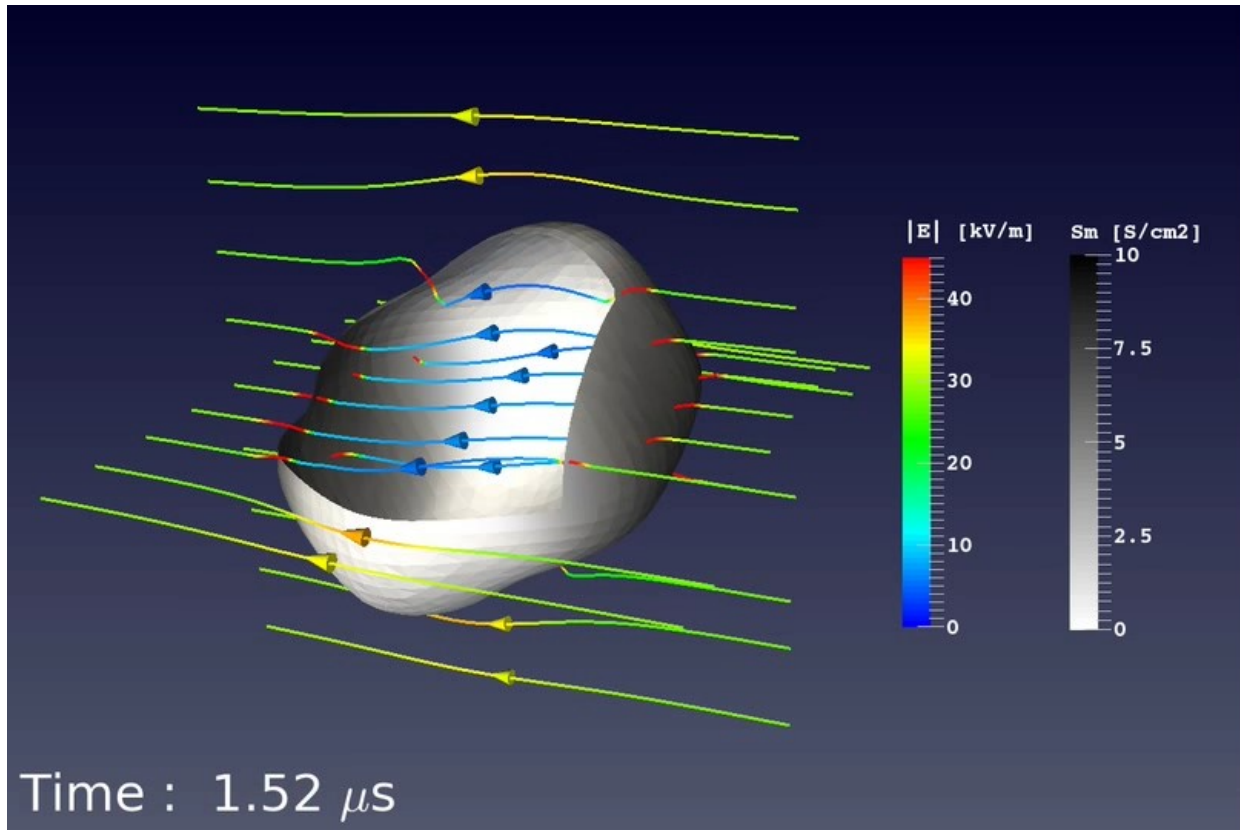


› Tests de diffusion



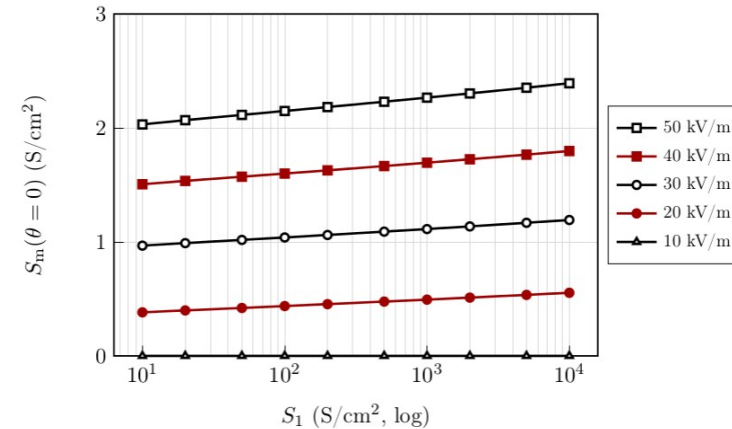
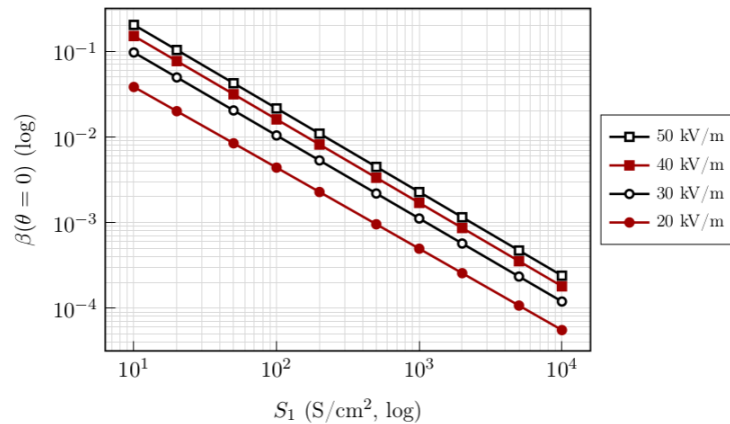
- › Modèle d'électroperméabilisation.
- › Méthodes numériques.
- › Résultats.
- › Modèle de transport avec microtubules.

Champ électrique, conductivité



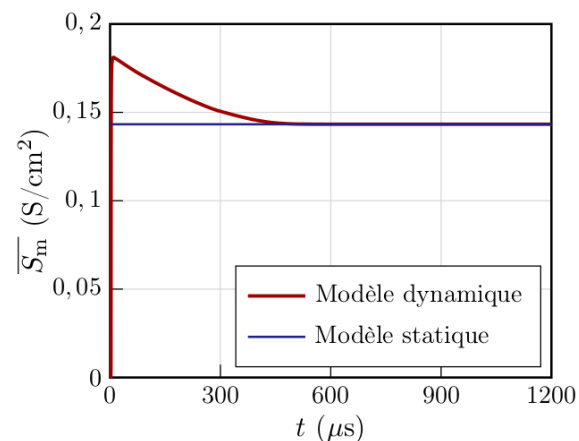
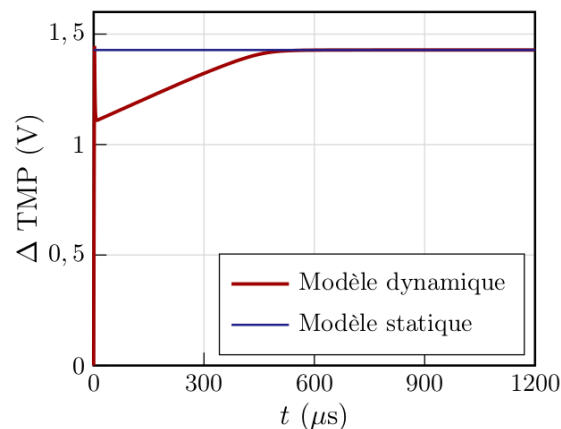
Évaluer la porosité

- › Influence du paramètre S_1 , difficilement accessible par les expériences. Résultats obtenus avec un modèle statique de conductivité (en temps long $X_1 = \beta$).



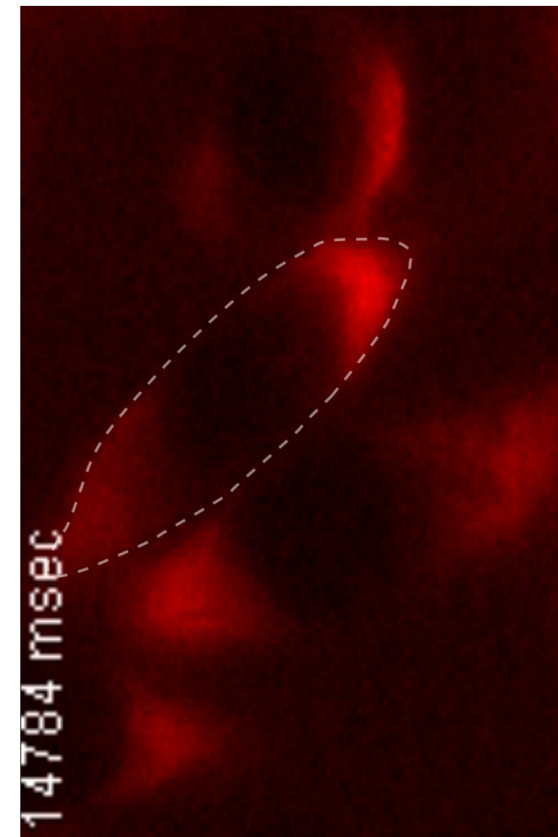
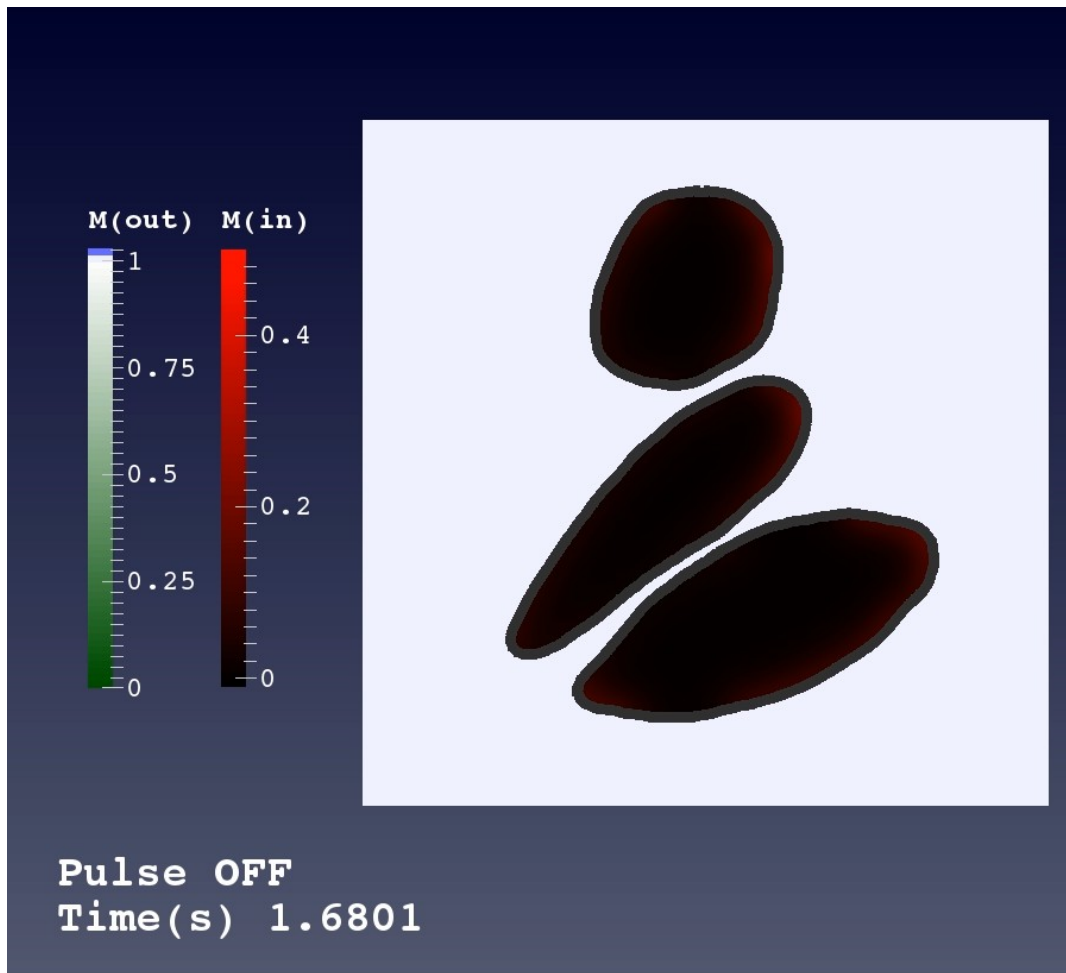
X_1 n'est pas un indicateur fiable étant donnée l'incertitude sur S_1 . On mesure la porosité à travers la hausse de conductivité.

- › Un modèle statique sous-évalue la porosité à la fin des pulses de durée $< 500 \mu s$.



Transport-diffusion de PI

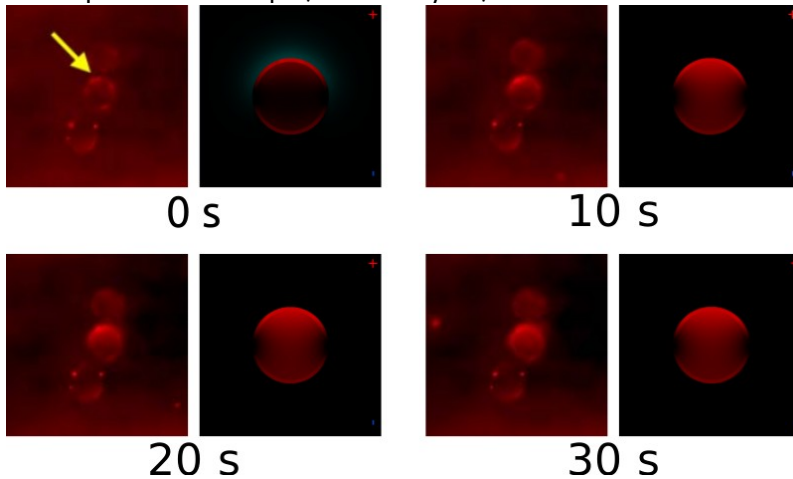
- › Reproduction qualitative des résultats d'expériences millipulses d'Escoffre *et al.* Impliquant de l'iodure de propidium (colorant avec une charge électrique positive).



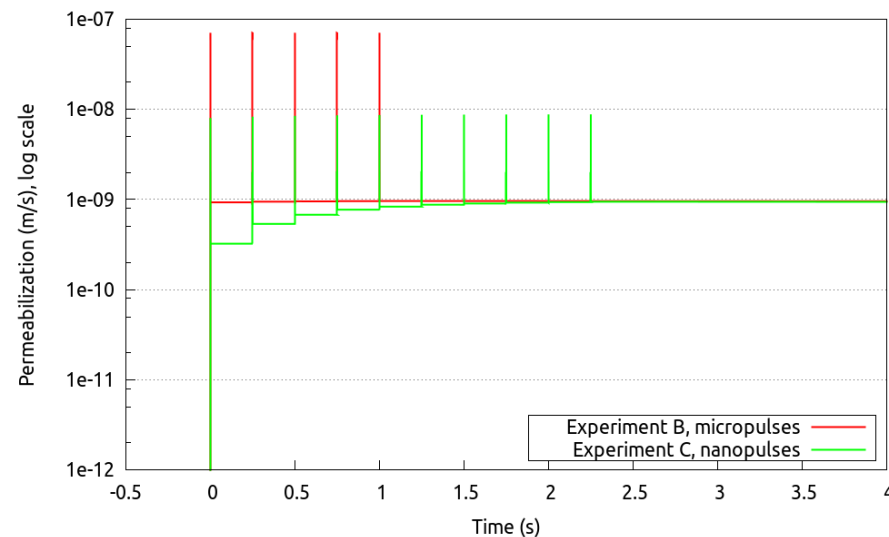
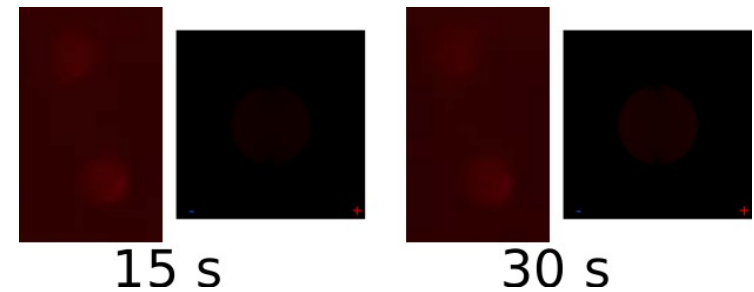
Transport-diffusion de PI

- Expériences micro et nanopulses de Vernier *et al.* Différentes concentrations internalisées, mais perméabilités équivalentes.

Exp B : $5 \times 100 \mu\text{s}$, 500 kV/m, 4 Hz.

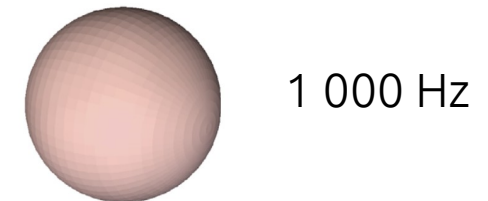
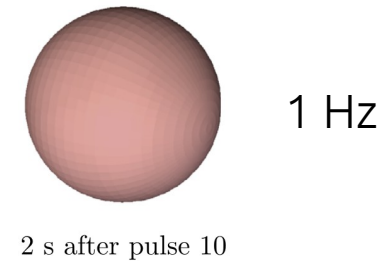
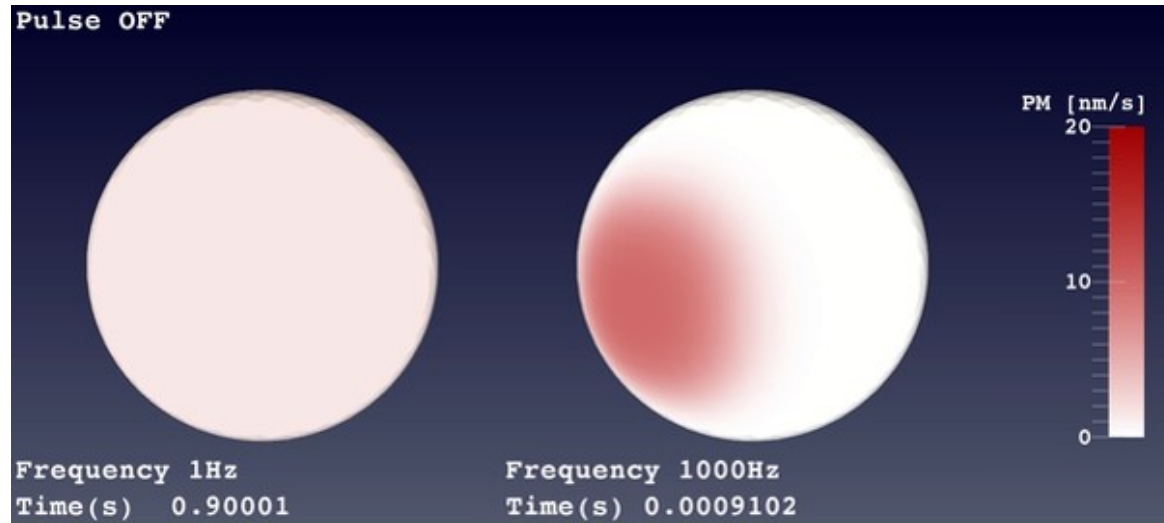


Exp C : $10 \times 30 \text{ns}$, 2,5 MV/m, 4 Hz.

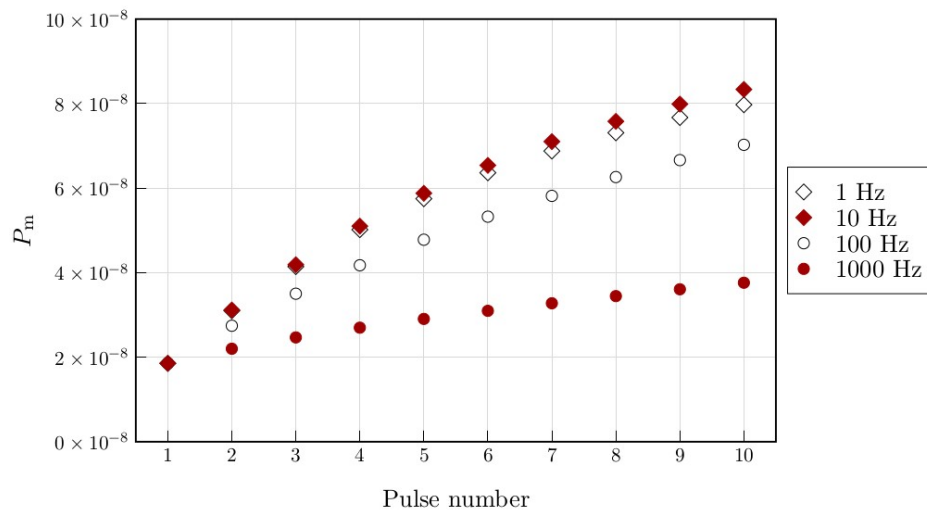


Diffusion des lipides

- › Influence de la fréquence des pulses sur la perméabilité totale.



- › Simulations



- › Expériences de Silve *et al.* (BBA,2014) sur du tissu de pomme de terre : l'efficacité de la perméabilisation diminue avec l'augmentation de la fréquence.

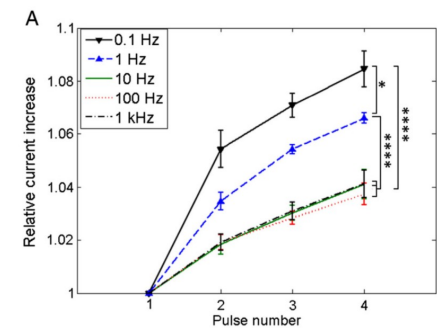
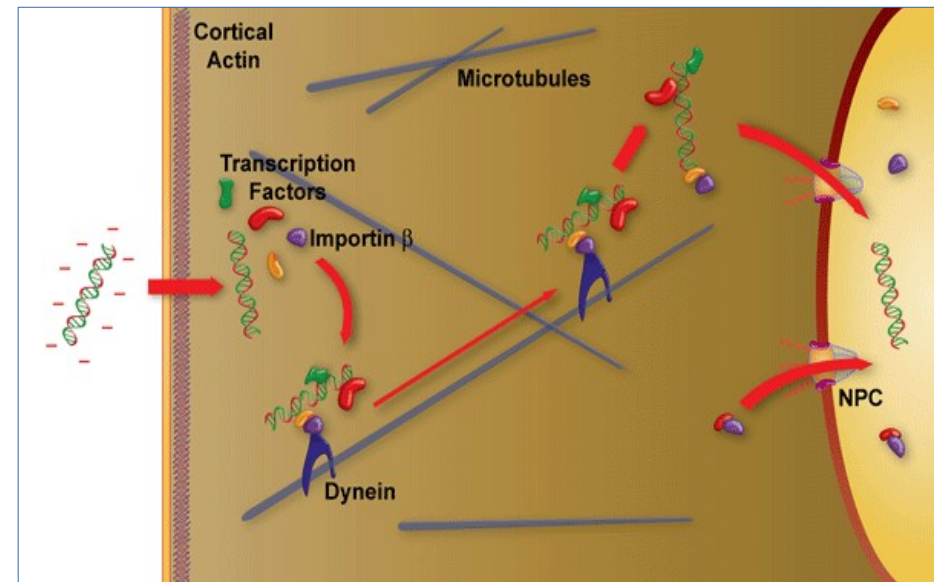
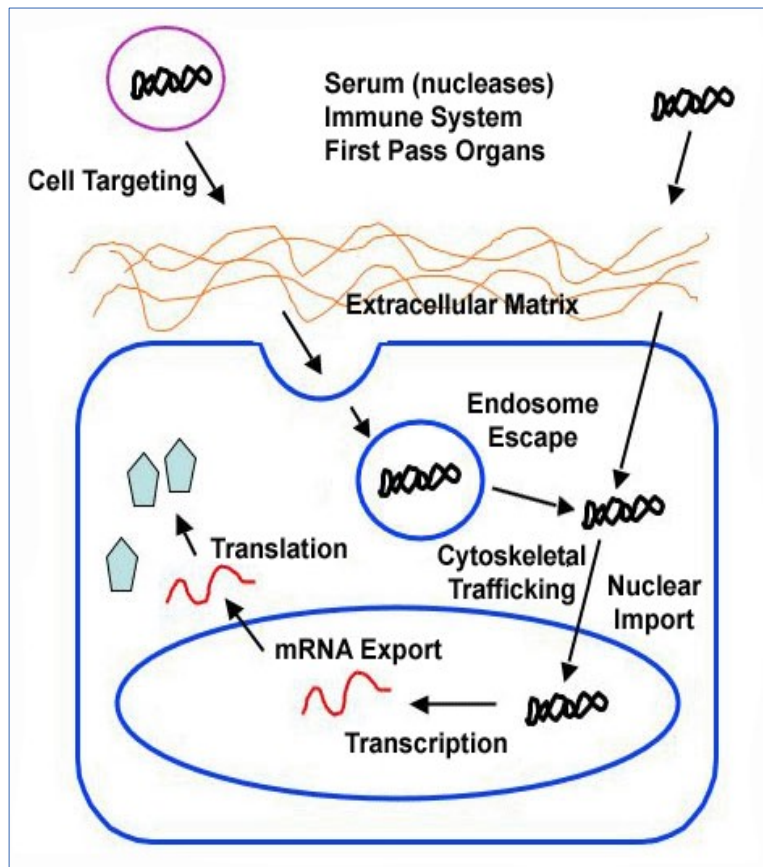


FIGURE 13. Average permeabilization P_m on the cell after each pulse for different pulse repetition rates.

- › Modèle d'électroperméabilisation.
- › Méthodes numériques.
- › Résultats.
- › Modèle de transport avec microtubules.

Électrotransfert de gènes

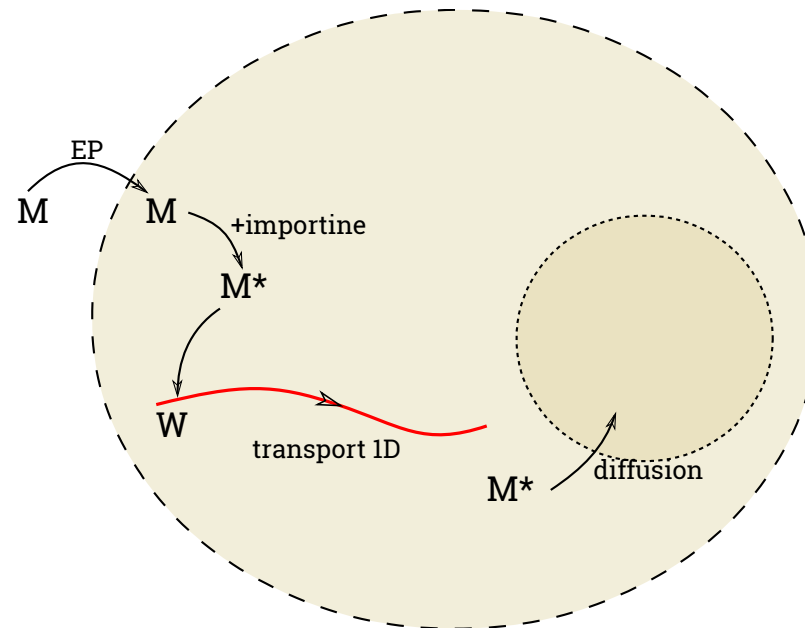
- › Notre modèle ne peut pas expliquer le transfert de plasmides d'ADN jusqu'au noyau.
- › Modélisation du transport microtubulaire



(D.A. Dean)

Électrotransfert de gènes

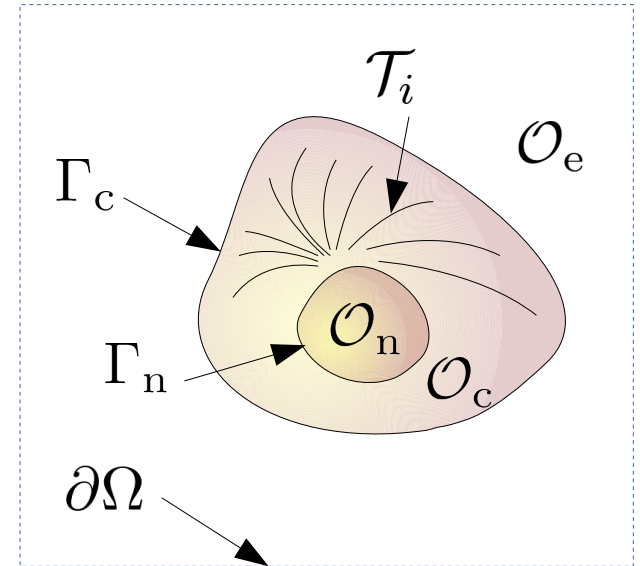
- › Modèle simplifié : peu d'espèces, tous les mécanismes ne sont pas pris en compte.
- › Deux espèces : plasmides avec et sans importine. Dynéine et importine sont présentes en permanence.
- › Pas de détachement pendant le transport le long des microtubules.
- › Pas de mécanisme actif pour assurer l'entrée dans le noyau.



Électrotransfert de gènes

- › Partie électrique inchangée (à l'exception de la nouvelle membrane).

$$\begin{cases} \nabla \cdot (\sigma \nabla u) = 0 & \text{in } \mathcal{O}_e \cup \mathcal{O}_c \cup \mathcal{O}_n \\ [\sigma \partial_\nu u]_{\Gamma_{c,n}} = 0 \\ C_{c,n} \partial_t [u]_{\Gamma_{c,n}} + S_{c,n}(t, [u]_{\Gamma_{c,n}}) [u]_{\Gamma_{c,n}} = \sigma_c \partial_n u \\ U|_{\partial\Omega} = g \end{cases}$$



- › Millipulses : on peut utiliser un modèle statique de conductivité (et éventuellement ne résoudre l'équation sur le potentiel qu'une seule fois).

$$S_m([u]) = S_0 + S_1 \exp\left(-\frac{V_{th}^2}{[u]^2}\right)$$

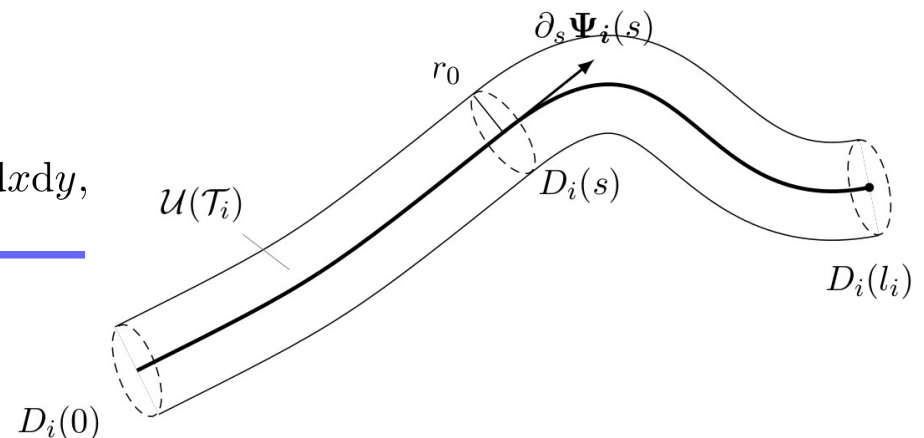
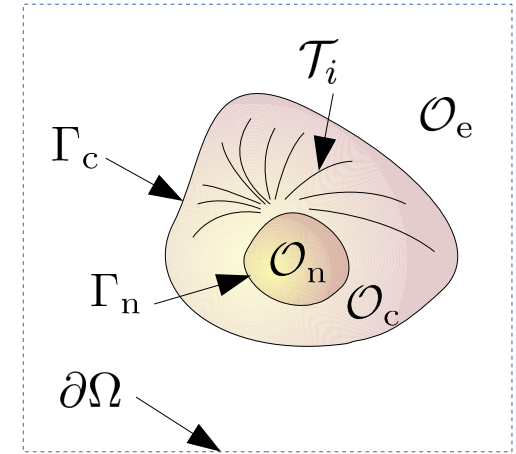
Électrotransfert de gènes

› Transport/diffusion

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t M - d_e \Delta M + \mu_e \nabla \cdot (M \nabla u) = 0 \text{ in } \mathcal{O}_e, \\ \partial_t M - d_c \Delta M = \underline{-k^* M} \text{ in } \mathcal{O}_c, \\ d_e \partial_\nu M + \mu_e M \partial_\nu u = d_c \partial_\nu M \text{ on } \Gamma_c, \\ P_c[M]_{\Gamma_c} = d_c \partial_\nu M \text{ on } \Gamma_c, \\ \underline{\partial_\nu M = 0} \text{ on } \Gamma_n. \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t M^* - d_c^* \Delta M^* = \underline{k^* M} - k_{\mathcal{T}} M^* \sum_{i=1}^{|\mathcal{T}|} \mathbb{1}_{\mathcal{U}(\mathcal{T}_i)} + \frac{v}{\pi r_0^2} \sum_{i=1}^{|\mathcal{T}|} W(l_i) \delta_{D(l_i)} \text{ in } \mathcal{O}_c, \\ \partial_t M^* - d_n^* \Delta M^* = 0 \text{ in } \mathcal{O}_n, \\ \partial_\nu M^* = 0 \text{ on } \Gamma_c, \\ d_c^* \partial_\nu M^* = d_n^* \partial_\nu M^* \text{ on } \Gamma_n, \\ P_n[M^*]_{\Gamma_n} = d_n^* \partial_\nu M^* \text{ on } \Gamma_n. \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t W_i(s) - v \partial_s W_i(s) = k_{\mathcal{T}} \int_{D(s)} M^*(\Phi_i(s, x, y)) dx dy, \\ W_i(s=0) = 0, \\ \text{with } \Phi(s, x, y) = \psi_i(s) + x n_{i,1}(s) + y n_{i,2}(s). \end{array} \right.$$



- › Liaison avec importine
- › Captation par les microtubules
- › Relargage
- › Les plasmides n'intègrent le noyau que s'ils sont liés à de l'importine.

Résultats pour le transport microtubulaire

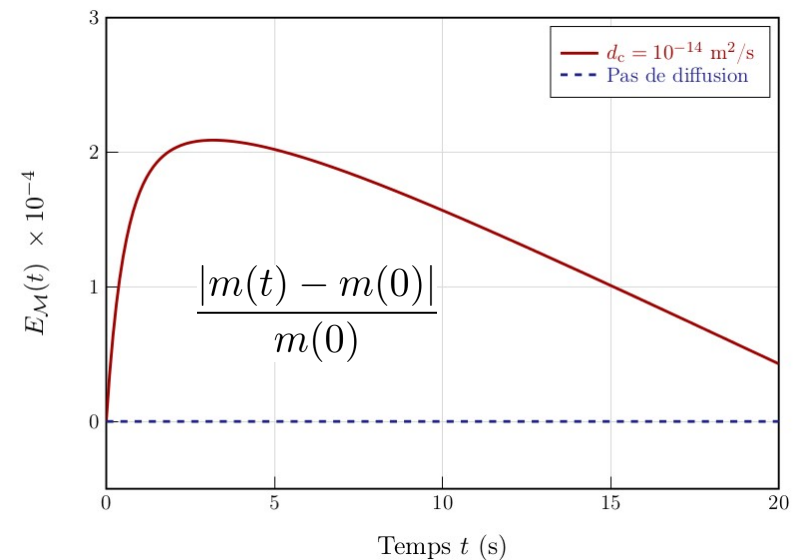
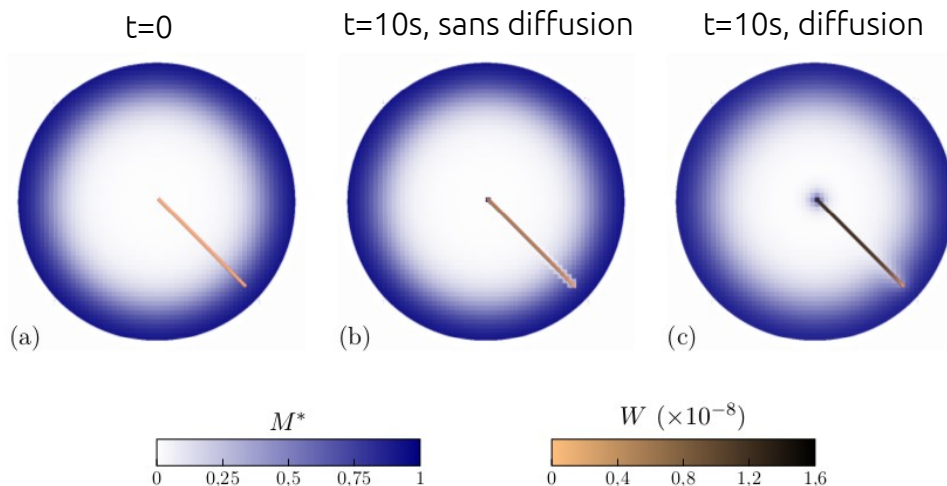
- › Approximation de l'indicatrice des microtubules par interpolation.

$$M^* \sum_{i=1}^{|\mathcal{T}|} \mathbb{1}_{\mathcal{U}(\tau_i)} = \sum_{i=1}^{|\mathcal{T}|} \int_{s=0}^{l_i} \int_{D_i(s)} M^*(\Phi_i(s, x, y)) dx dy ds$$

- › Coefficient adapté pour la restitution de W aux extrémités des microtubules :

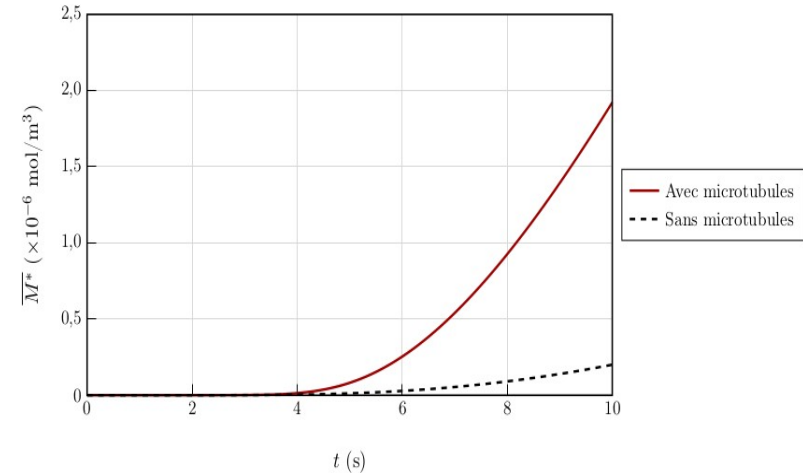
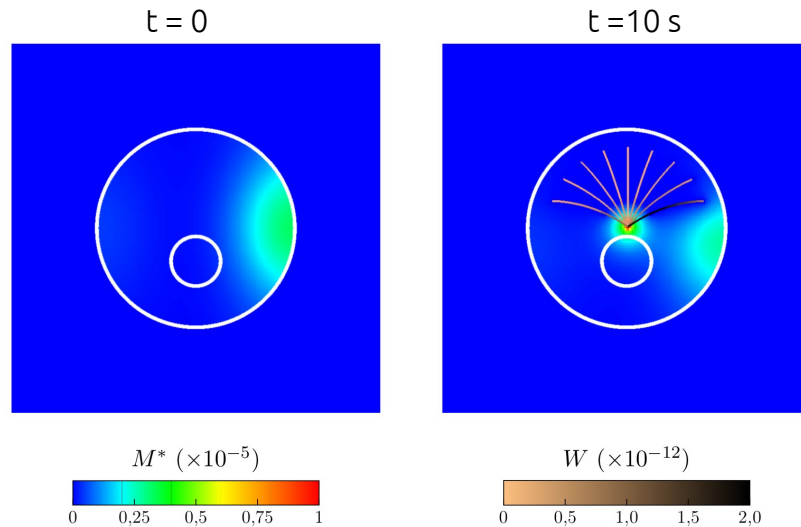
$$\frac{v}{\pi r_0^2} \sum_{i=1}^N W_i(l_i) \delta_{D_i(l_i)}(x) \sim \frac{v}{h_x h_y h_z} \sum_{i=1}^N w_{i,\max}$$

- › Conservation de la masse $m(t) = \sum_i \int_i W_i(t) + \int_{\mathcal{O}_c} M^*$



Résultats pour le transport microtubulaire

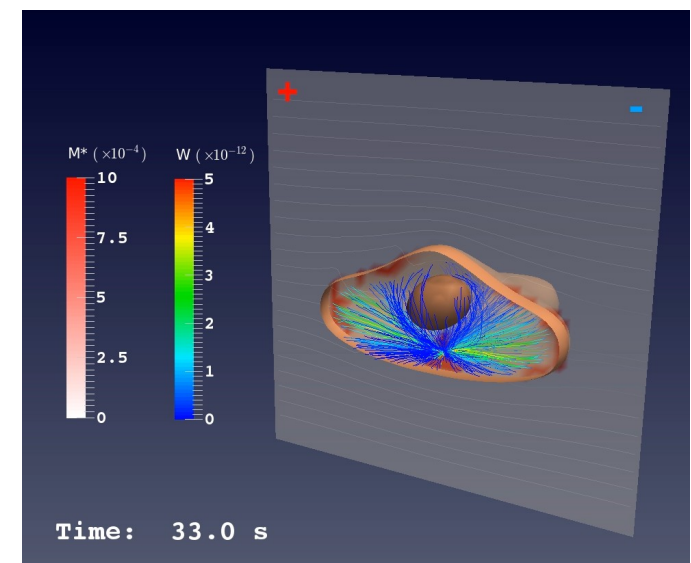
› Premiers essais de couplage sur des géométries et paramètres arbitraires.



› Données expérimentales permettant d'établir des réseaux plus réalistes. Rosazza *et al.*, 2013.

	Velocity (nm/second)			Maximum displacement (μm)			Duration (second)		
	v_{max}	$v_{90\%}$	v_{mean}	$Disp_{\text{max}}$	$Disp_{90\%}$	$Disp_{\text{mean}}$	t_{max}	$t_{90\%}$	t_{mean}
Control cells	3.402	560	256	12.2	2.7	1.3	32.0	10.9	6.5
Nocodazole-treated cells	253	110	83	0.9	0.7	0.4	11.7	8.8	6.0
Latrunculin B-treated cells	1,141	404	184	7.5	1.9	1.0	30.7	12.3	7.2
Taxol-treated cells	658	211	119	3.1	1.1	0.7	19.2	10.9	6.8
Jasplakinolide-treated cells	764	292	148	8.2	1.7	0.9	28.2	11.6	7.0

	Diffusion			Maximum displacement (μm)			Duration (second)		
	D_{max}	$D_{90\%}$	D_{mean}	$Disp_{\text{max}}$	$Disp_{90\%}$	$Disp_{\text{mean}}$	t_{max}	$t_{90\%}$	t_{mean}
Control cells	3.0×10^{-1}	1.3×10^{-2}	6.2×10^{-3}	3.9	1.0	0.5	34.9	23.9	11.7
Nocodazole-treated cells	1.1×10^{-1}	2.0×10^{-2}	9.7×10^{-4}	1.5	0.5	0.3	34.9	34.9	16.8
Latrunculin B-treated cells	9.2×10^{-2}	7.1×10^{-2}	3.9×10^{-3}	2.5	0.8	0.5	34.9	31.3	13.7
Taxol-treated cells	6.5×10^{-2}	3.4×10^{-2}	1.6×10^{-3}	1.5	0.6	0.4	34.9	31.6	13.9
Jasplakinolide-treated cells	6.5×10^{-2}	4.9×10^{-2}	2.4×10^{-3}	1.8	0.7	0.4	34.9	31.7	13.4



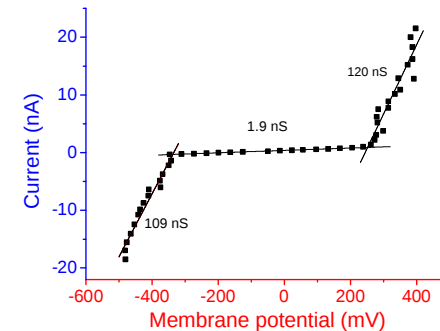
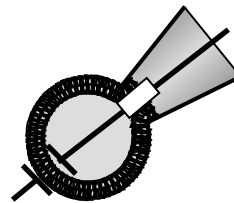
Bilan : numérique

- › Validation de la méthode Cisternino-Weynans pour l'équation du potentiel.
 - › Permet d'obtenir directement les données sur l'interface.
 - › Inconvénient : très dépendant de la géométrie. Problèmes avec le solveur de transport/diffusion très sensible aux hétérogénéités, surtout en 3D.
- › Implémentation d'un solveur de diffusion surfacique d'ordre 2 efficace.
 - › Inconvénient : interpolations nécessaires entre les différents maillages à chaque itération.
- › Code parallélisé, mais scaling peu performant : indexations multiples, répartition de charge difficiles entre tous les maillages.

Bilan : modèle

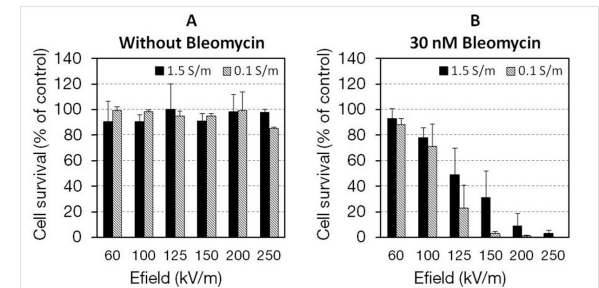
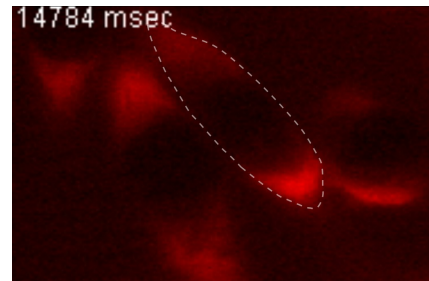
- › Modèle électrique simplifié capable de reproduire les résultats du modèle le plus couramment utilisé.
- › Validation mathématique des équations.
- › Ajout d'un modèle de transport/diffusion de molécules pour faciliter la confrontation aux expériences.
- › Calibration à venir en deux temps :
 - › Partie électrique avec les résultats de *patch clamp* (KIT) :

$$V_{th}, k_1, \tau_1, S_1$$



- › Partie diffusion avec la majorité des autres résultats (PI, bléomycine, etc.) :

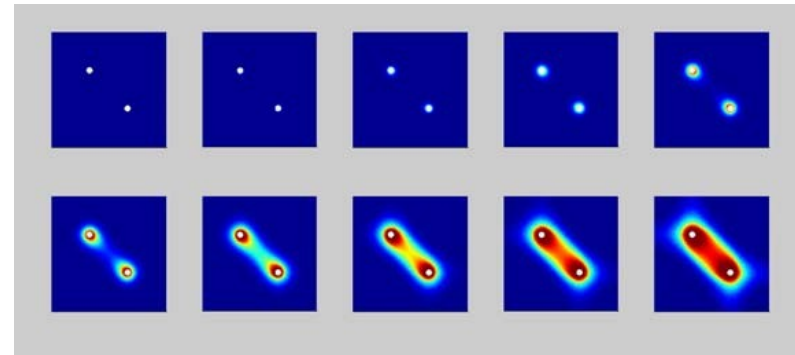
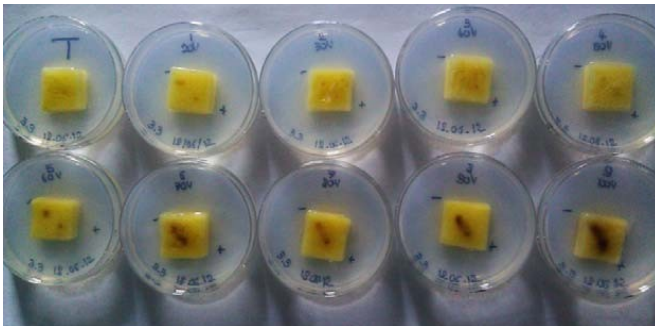
$$X_{1th}, k_2, \tau_{2,p}, \tau_{2,r}, S_2, P_1, P_2$$



- › Modèle de microtubules à ses débuts et plus difficile à comparer aux expériences, mais avec déjà des résultats encourageants.

Bilan : modèle

- › D'autres phénomènes peuvent être pris en compte (échanges ioniques, osmolarité), mais cela complique d'autant la calibration du modèle.
- › Utilisation du modèle avec des amas de cellules, puis à l'échelle tissulaire (avec des lois ad hoc ou homogénéisées).



D. Voyer et al, 2014