

## Modélisation électrique de la cellule par une méthode volumes finis

T. Bonnafont<sup>1</sup>, D. Bessieres<sup>2</sup>, J. Paillol<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lab-STICC UMR CNRS 6285, ENSTA Bretagne, 29200 Brest

<sup>2</sup>Laboratoire SIAME, Université de Pau & des Pays de l'Adour/E2s, 64000 Pau  
thomas.bonnafont@ensta-bretagne.fr

**Abstract** — La modélisation électrique de la cellule, et en particulier l'obtention de la tension transmembranaire, est un problème important en bio-électromagnétisme (électroporation). Dans ce cadre, une modélisation électro-quasi statique est utilisée pour décrire le problème sous forme d'équation de Poisson. Dans cet article, nous proposons une méthode basée sur les volumes finis pour résoudre numériquement le problème. Elle permet de prendre en compte les discontinuités de façon rigoureuse sur des maillages très déformés. La méthode est testée numériquement sur un modèle 2D d'une cellule circulaire (membrane et cytoplasme) soumise à un champ uniforme, puis à un champ électrique pulsé.

### 1 Introduction

L'électroporation [1] consiste à appliquer un champ électrique à une cellule pour modifier temporairement la porosité des membranes cellulaires. Ce phénomène a permis de nombreuses avancées dans des domaines cliniques comme pour le traitement des cancers.

Pour adapter les expositions au champ, il est nécessaire de modéliser précisément la réponse d'une cellule (membrane et cytoplasme). Pour l'électroporation, l'obtention de la tension transmembranaire est un enjeu important. La prise en compte des discontinuités et de la forme de la cellule sont deux difficultés majeures dans le cadre de ce problème. La méthode proposée permet de les résoudre.

Sous certaines conditions, en particulier pour les modèles sphériques de la cellule, des expressions analytiques existent [2]. Cependant, dans le cas général, cette modélisation se base sur des solutions numériques [3]. Elles sont basées en majorité sur des méthodes aux éléments finis [3, 4]. Nous proposons dans cet article une méthode basée sur les volumes finis qui permet de prendre en compte les discontinuités entre les milieux ( $\varepsilon$ ) mais également en surface ( $\sigma$ ) dans le cadre de milieux dispersifs. La méthode est testée numériquement sur le cas académique d'une cellule 2D circulaire soumise à un champ uniforme, puis à un champ électrique pulsé de forme trapézoïdale.

### 2 Modèle électrique de la cellule

Dans cette section, nous décrivons le modèle électrique de la cellule. Nous supposons que la cellule est soumise à un champ extérieur uniforme. Une visualisation de la cellule est donnée sur la Figure 1. Dans ce modèle,

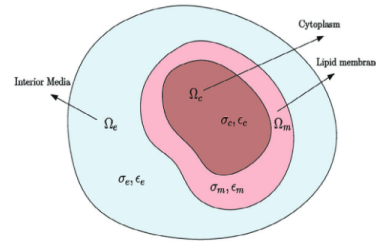


Figure 1. Modèle de la cellule [4].

le cytoplasme, milieu  $\Omega_c$ , est entouré de la membrane, milieu  $\Omega_m$ . Il y a une interface entre ces deux milieux et une discontinuité entre  $\sigma_m$  et  $\sigma_c$ , et  $\varepsilon_m$  et  $\varepsilon_c$ . La cellule est plongée dans le milieu extérieur  $\Omega_e$  décrit par  $\sigma_e$  et  $\varepsilon_e$ .

Dans ce contexte, nous pouvons nous placer en approximation quasi-statique, voir [5]. Le modèle est alors décrit par une équation de Poisson généralisée [5] de la forme

$$\nabla \cdot \left( \varepsilon_0 \varepsilon_i \frac{\partial \nabla V}{\partial t} \right) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) = f, \quad (1)$$

avec  $i \in \{e, m, c\}$  désignant le milieu,  $V$  le potentiel électrique et  $f$  le terme source qui tient compte des espèces dans le milieu et de la relation constitutive de  $\mathbf{D}_i$ . Nous supposons que  $\rho_m = 0$ . Nous ajoutons les relations de passage entre chaque milieu donnée par

$$\begin{aligned} (\mathbf{D}_m - \mathbf{D}_e) \cdot \hat{\mathbf{n}} &= \sigma_{s_m} \\ (\mathbf{D}_c - \mathbf{D}_m) \cdot \hat{\mathbf{n}} &= \sigma_{s_c}. \end{aligned} \quad (2)$$

Il est à noter qu'aucune référence n'est faite dans la littérature d'une conductivité surfacique pour la surface intérieure et extérieure de la membrane cellulaire. Cependant, les relations constitutives de  $\mathbf{D}_i$  peuvent faire apparaître des termes équivalents à ces quantités. Pour compléter le modèle, une prise en compte de la dispersivité des milieux peut être prise en compte à l'aide de modèle de Debye, ajoutant des équations différentielles aux équations déjà introduites.

Face à un champ variable en fonction du temps, nous ajoutons aux équation (1) et (2) les équations décrivant l'évolution de la densité de pores et de la conductivité de la membrane en fonction de la tension trans-membranaire données dans [3]. En effet, lorsque la membrane est

soumise à une tension des pores se créés à l'intérieur, induisant une augmentation de la conductivité membranaire  $\sigma_m$ .

Pour traiter le cas temporel, l'équation (1) est discrétisée comme suit

$$\nabla \cdot (\varepsilon_0 \varepsilon_i \nabla V) + \nabla \cdot (\sigma_i \Delta t \nabla V) = \Delta t f. \quad (3)$$

Dans ce cas, au vu des ordres de grandeurs des paramètres diélectriques de la cellule, le pas de temps est limité par  $\varepsilon$  et devrait être de l'ordre de  $\varepsilon_0 \simeq 10^{-11}$ .

### 3 Résolution de l'équation de Poisson par volumes finis

Nous décrivons dans cette partie la résolution de l'équation de Poisson décrite en Section 2. Nous considérons des conditions aux limites mixtes Dirichlet et Neumann. De plus,  $\sigma$  et  $\varepsilon$  sont discontinues entre chaque milieu. Le modèle à chaque pas de temps est donné par

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\varepsilon_{r_i} \nabla V) &= f, \text{ sur } \Omega, \\ \text{s.c. } V(x) &= V_b, \quad \forall x \in \partial\Omega_D, \\ \frac{\partial V}{\partial n}(x) &= 0, \quad \forall x \in \partial\Omega_N, \end{aligned} \quad (4)$$

avec  $\varepsilon_{r_i} = \varepsilon_0 \varepsilon_i + \Delta t \sigma_i$  la permittivité à chaque pas de temps, et  $\partial\Omega_D$  (resp.  $\partial\Omega_N$ ) des conditions de Dirichlet (resp. Neumann) à la frontière du milieu  $\Omega$ . Nous ajoutons à ces contraintes les relations de passage entre les différents milieux de la forme

$$\begin{aligned} (\mathbf{D}_m - \mathbf{D}_e) \cdot \hat{\mathbf{n}} &= \sigma_{s_m} \\ (\mathbf{D}_c - \mathbf{D}_m) \cdot \hat{\mathbf{n}} &= \sigma_{s_c}, \end{aligned} \quad (5)$$

avec  $\hat{\mathbf{n}}$  la normale extérieur et  $\sigma_{s_i}$  les densités de charge en surface entre chaque milieu.

Pour résoudre numériquement ce problème, nous proposons la Discrete Dual Finite Volume method (DDFV). Celle-ci a été introduite dans les années 2000 [6] et elle s'est développée depuis 2005 [7]. C'est une méthode de volumes finis basée sur un double maillage. Cette méthode présente ici des avantages : la matrice issue du système linéaire à résoudre est définie positive (et symétrique sans discontinuité), elle permet la prise en compte de discontinuités de permittivité entre les milieux et des conditions de bords mixtes [8]. De plus le gradient du potentiel scalaire aux frontières est obtenu de part et d'autre de la frontière aussi précisément qu'avec une méthode d'éléments finis du même ordre [7]. Enfin, la résolution avec cette méthode est parallélisable. Ces avantages ont donc guidé notre choix vers cette méthode, même si deux fois plus d'inconnues sont nécessaires.

La méthode DDFV est généralisée pour prendre en compte les discontinuités sur  $\varepsilon$  et  $\sigma_s$ . Sur les frontières externes, on utilise une méthode de pénalisation pour des conditions de Dirichlet, et les bords de Neumann sont pris en compte intrinsèquement (formule de Green discrète [7]). Le maillage structuré et conforme de la cellule utilise la méthode décrite par Hyman *et al.* dans [9]. La résolution du système linéaire est faite avec une méthode de gradient conjugué en parallèle (MPI).

## 4 Tests numériques

Dans cette section, les résultats des tests numériques sont produits. Nous proposons tout d'abord un test dans le cas stationnaire,  $\Delta t = 0$ , pour valider la méthode. Dans un second temps, nous testons la réaction d'une cellule sphérique à un champ électrique pulsé de forme trapézoïdale.

### 4.a. Cas stationnaire d'une cellule sphérique

Nous étudions une cellule sphérique avec une membrane de taille 0.004 fois la taille de la cellule. Les paramètres choisis sont  $\varepsilon_m = 2$  et  $\varepsilon_e = \varepsilon_c = 80$  pour respecter les ordres de grandeurs cellulaires. Le champ extérieur est supposé uniforme (électrode à +1 V et -1 V à gauche et droite). Pour ce scénario, nous traçons le potentiel obtenu sur tout le domaine en Figure 2. Nous traçons également le potentiel sur une coupe équatoriale de la cellule en zoomant sur les la membrane en Figure 3. Enfin, nous montrons également l'évolution du potentiel dans la membrane et sur les frontières extérieure et intérieure de celle-ci en Figure 4 (d).

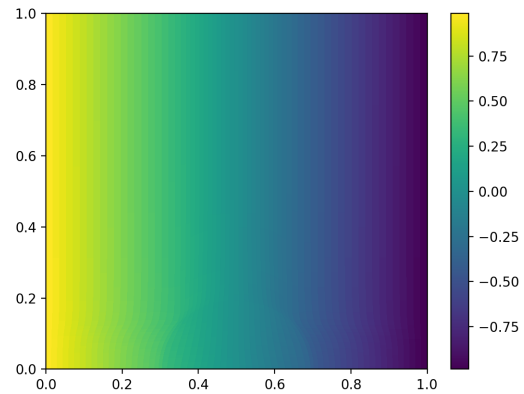


Figure 2. Potentiel électrique (V) obtenu avec la méthode DDFV.

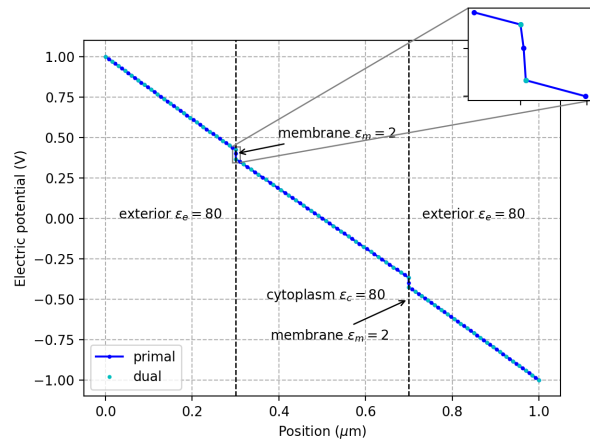
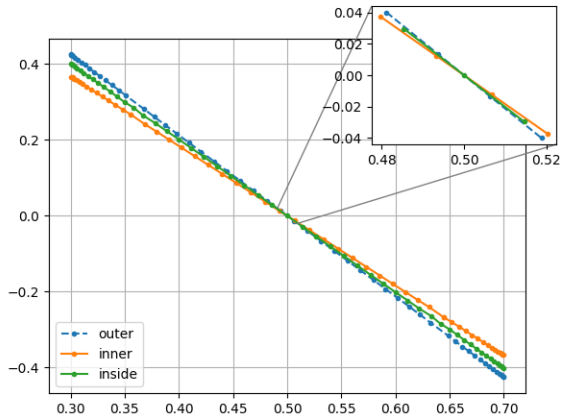


Figure 3. Potentiel sur une coupe équatoriale le long de la cellule.



**Figure 4. Potentiel électrique dans la membrane le modèle stationnaire de la cellule.**

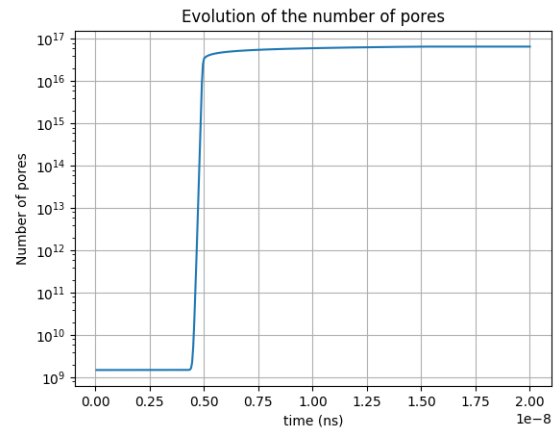
Tout d'abord, les Figures 2 montre que, comme attendu, le potentiel diminue de 1 V à  $-1$  V sans discontinuité apparente au niveau de la membrane. De plus ce résultat est cohérent avec ceux obtenus dans [10]. Le fait qu'aucune discontinuité n'apparaît est sous-ligné par les résultats des Figures 3 et 4. En effet, d'une part la Figure 3 montre, comme attendu, que le potentiel diminue plus rapidement dans la membrane mais sans discontinuité avec les milieux extérieure et intérieure. D'autre part la Figure 4 montre une diminution continue des potentiels à différentes positions dans la membrane avec un point d'intersection en  $x = 0.5$ . Cela correspond au point le plus haut de la cellule, où le potentiel est nul car ce point est tangent au champ. Ces résultats permettent donc de montrer que la méthode développée est valide.

#### 4.b. Exposition d'une cellule à un champ électrique pulsé

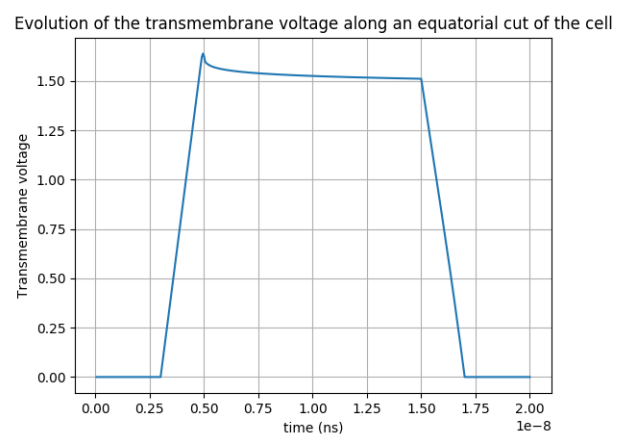
Dans cette section, nous proposons de modéliser la réaction d'une cellule à un champ pulsé. Dans ce scénario nous utilisons des paramètres plus réaliste, avec un ratio de taille entre la membrane et la cellule de 0.0002. De plus, nous tenons comptes des équations d'évolution des pores et de la conductivité de la membrane décrite dans [3]. Nous utilisons également les paramètres diélectriques de la cellule proposés dans [3]. Nous supposons en entrée un champ électrique pulsé de forme trapézoïdale de 10 ns avec un temps de montée de 2 ns, modélisé par un potentiel à gauche évoluant avec le temps et un potentiel à droite relié à la masse. Nous supposons ici que le terme source est nulle.

Dans ce cadre, nous traçons l'évolution du nombre de pores avec le temps et du potentiel trans-membranaire en Figures 5 et 6, qui sont les deux grandeurs importantes dans le contexte de l'électroporation.

Les résultats des Figures 5 et 6 montrent deux phases distinctes. Une première, où le potentiel trans-membranaire et la densité de pores augmentent fortement avec la champ pulsé jusqu'à une valeur limite. Celle-ci est de l'ordre de 1.5 V pour la tension trans-membranaire.



**Figure 5. Évolution de la densité de pores avec le temps t.**



**Figure 6. Évolution de la tension trans-membranaire.**

Puis, au delà de cette valeur, la conductivité de la membrane devient du même ordre que celle des milieux extérieur et intérieur. Ainsi la tension diminue et devient constante. De même l'accroissement du nombre de pores diminue fortement. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Salimi et al. [11].

## 5 Conclusion

Dans cet article, nous étudions un modèle électrique d'une cellule biologique exposée à un champ électrique uniforme. L'équation de Poisson est résolue par une méthode volumes finis DDFV intégrant de façon rigoureuse les discontinuités aux interfaces. Un résultat test est produit sur une cellule de forme sphérique.

La méthode DDFV sera adaptée par la suite à la prise en compte les milieux conducteurs dispersifs et les flux d'espèces entre les milieux. Enfin, la méthode est complètement généralisable en 3D [7]. Ce dernier point est en cours actuellement.

## References

- [1] J. C. Weaver, "Electroporation theory," *Electroporation Protocols for Microorganisms*, pp. 1–26, 1995.
- [2] T. Kotnik and D. Miklavčič, "Analytical description of transmembrane voltage induced by electric fields on spheroidal cells," *Biophysical Journal*, vol. 79, no. 2, pp. 670–679, 2000.
- [3] F. Guo *et al.*, "Nonlinear dispersive cell model for microdosimetry of nanosecond pulsed electric fields," *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, pp. 1–11, 2020.
- [4] B. Deka and P. Roy, "Weak galerkin finite element methods for electric interface model with nonhomogeneous jump conditions," *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, vol. 36, no. 4, pp. 734–755, 2020.
- [5] C. Poignard and A. Silve, "Différence de potentiel induite par un champ électrique sur la membrane d'une cellule biologique," *La Revue 3 E. I.*, no. 75, pp. 11–20, 2014.
- [6] F. Hermeline, "A finite volume method for the approximation of diffusion operators on distorted meshes," *Journal of Computational Physics*, vol. 160, no. 2, pp. 481–499, 2000.
- [7] Y. Coudiere *et al.*, "A 2D/3D discrete duality finite volume scheme. application to ECG simulation," *International Journal on Finite Volumes*, vol. 6, no. 1, pp. 1–24, 2009.
- [8] F. Boyer and F. Hubert, "Finite volume method for 2D linear and nonlinear elliptic problems with discontinuities," *SIAM Journal on Numerical Analysis*, vol. 46, no. 6, pp. 3032–3070, 2008.
- [9] J. M. Hyman *et al.*, "An algorithm for aligning a quadrilateral grid with internal boundaries," *Journal of Computational Physics*, vol. 163, no. 1, pp. 133–149, 2000.
- [10] A. Guittet *et al.*, "A voronoi interface approach to cell aggregate electroporation," *Journal of Computational Physics*, vol. 332, pp. 143–159, 2017.
- [11] E. Salimi *et al.*, "Membrane dielectric dispersion in nanosecond pulsed electroporation of biological cells," *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation*, vol. 20, no. 4, pp. 1256–1265, 2013.