

Modélisation locale du comportement de l'interface de contact cellule-vaisseau sanguin : approche stochastique

Nacim Mefti^{1,2}, Bernard Haussy¹, Jean-François Ganghoffer²

¹ ESEO. 4, rue Merlet de la Boulaye. 49009 Angers Cedex 01, BP 30926. France

² LEMTA - ENSEM. 2, Avenue de la Forêt de Haye. B.P. 160. 54504 VANDOEUVRE Cedex. France

nacim.mefti@eseo.fr

Résumé. L'adhésion cellulaire est un phénomène important dans divers processus biologiques, tels que la division cellulaire, la croissance des tissus, le développement de tumeurs cancéreuses ainsi que la mise au point de vecteurs artificiels de transport de substances médicamenteuses vers des zones spécifiques du corps. Ce travail a pour objectif la mise en place d'un modèle mécanique servant à la description d'un cas particulier d'adhésion cellulaire : le rolling. Ce dernier représente le captage et le ralentissement par roulement de la cellule, par une succession de création et de rupture des liaisons entre la cellule et la paroi du vaisseau sanguin. Nous supposons que cette interface est soumise aux effets de l'écoulement du fluide autour de la cellule et aux interactions répulsives (électrostatiques) et attractives (Van der Waals). Ces efforts extérieurs génèrent au niveau des liaisons des efforts de traction, qui conduisent à la rupture des liaisons existantes s'ils dépassent une certaine valeur limite. Les limites de rupture des liaisons peuvent fluctuer d'une liaison à une autre à cause de conditions extérieures différentes lors de la création de ces liaisons. Ces fluctuations sont décrites au moyen d'un processus stochastique gaussien. Le rapprochement entre la cellule et la paroi peut conduire à la jonction entre les deux molécules d'adhésion complémentaires libres, ce qui correspond à la création de nouvelles liaisons. Nous étudions aussi l'influence de la variation de certains paramètres intrinsèques de ces liaisons sur le comportement général de l'interface pendant le rolling : une raideur croissante ou des comportements de type linéaire et visco-élastique des liaisons. Des simulations numériques nous permettent d'observer et de quantifier le rolling, par le biais de la variation temporelle du nombre de liaisons présentes et de l'inclinaison de la cellule par rapport à la paroi du vaisseau sanguin.

Abstract. Rolling is an important way of biological cell adhesion. It combines several phenomena such the affinity, the junction and failure between the adhesion molecules and the active deformation of the cell during the motility. The focus in this paper is the mechanical description of the kinetic of adhesion of a single cell in terms of the failure and creation of connections during the rolling ; the mechanical and physical interactions occurring at the cell-wall interface are modeled as stochastic phenomena. Numerical simulations emphasize the rolling phenomenon and the kinetics of creation and rupture of the ligands-receptors connections

1 Présentation du modèle

On réalise une modélisation locale sur une cellule unique (leucocyte par exemple) adhérente à un substrat et soumise aux effets de l'écoulement d'un fluide (exemple plasma) (figure. 1) et aux interactions physico-chimiques d'attraction de Van der Waals et de répulsion électrostatique [1] entre la surface de la cellule et la paroi. Ce type de phénomène s'appelle rolling d'une cellule.

Cette modélisation est de caractère mécanique et local parce qu'elle ne s'intéresse qu'à la région de contact entre la cellule et la paroi, par soucis de simplification du problème, nous considérons en première approche que les effets de l'écoulement du fluide autour de la cellule sont remplacés par l'effort qu'ils génèrent au niveau de la couche de contact cellule paroi (figure. 2), ces derniers sont caractérisés par les paramètres ajustables que sont l'intensité et l'inclinaison.

La zone de contact entre la cellule et la paroi est modélisée dans un cadre bidimensionnel par deux poutres rigides reliées entre elles par un ensemble de ressorts qui représentent les liaisons moléculaires, en supposant qu'elles ont un comportement élastique linéaire (figure. 3).

L'étude se décompose en deux parties, la première concerne la rupture des liaisons existantes par traction, lorsque la force appliquée à une liaison donnée dépasse un certain seuil de résistance appelé

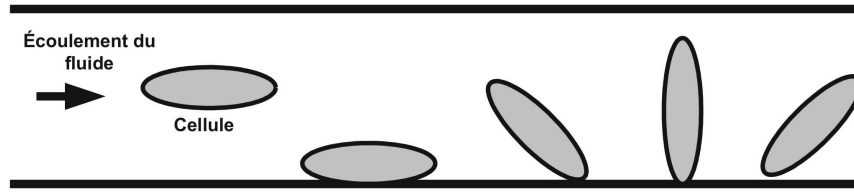


Fig.1. Description du rolling d'une cellule présente dans une paroi.

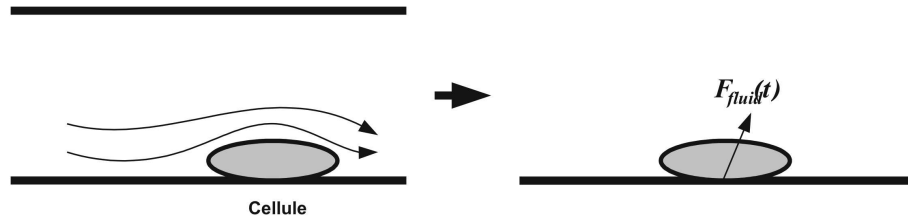


Fig.2. Effet du fluide sur la cellule.

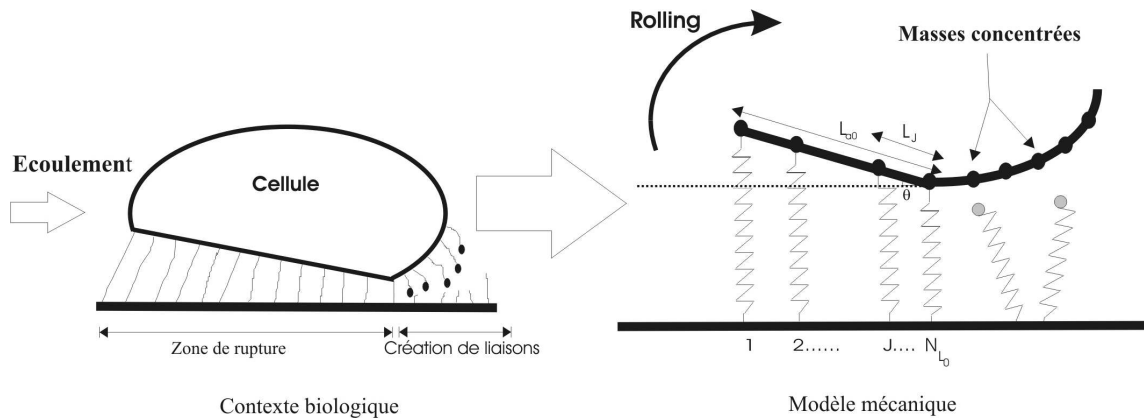


Fig.3. Modélisation mécanique de la zone de contact.

limite de rupture. La fluctuation entre les limites de rupture des liaisons est supposée stochastique et elle est obtenue par l'utilisation de processus aléatoires gaussiens. La combinaison des équations d'équilibre dynamique et un critère de rupture probabiliste permet de décrire l'évolution temporelle des événements de rupture. La seconde partie concerne les créations de nouvelles liaisons, qui se produit lorsque deux molécules d'adhésion complémentaires (ligand récepteur) se rapprochent et sont suffisamment proches pour créer une liaison. Nous supposons qu'une molécule libre est soumise aux forces d'interaction spécifique intermoléculaire et à l'agitation thermique des particules fluide. De manière analogue, la combinaison des équations d'équilibre dynamique et un critère cinématique de rapprochement permet d'aboutir à une description temporelle des créations de nouvelles liaisons (figure. 4)

2 Résultats de simulations

Des simulations ont été réalisées concernant la description des événements de rupture d'une cellule soumise à l'écoulement du fluide (tableau 1) et ont conduit aux résultats présentés dans la figure suivante :

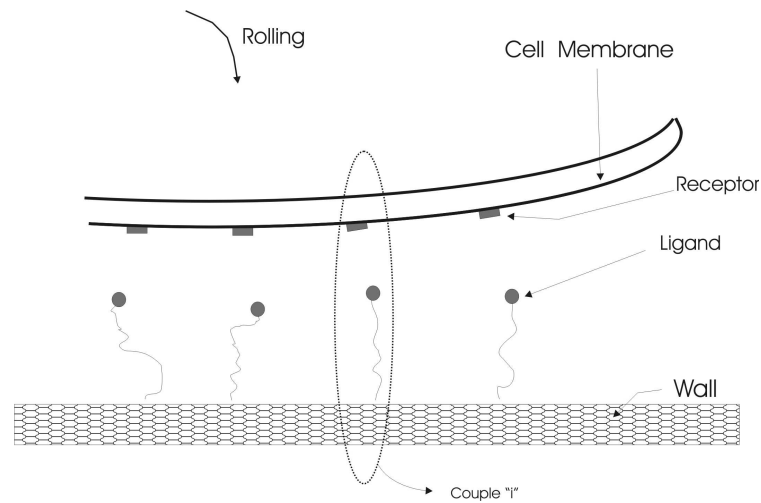


Fig.4. Schématisation des molécules libres complémentaires.

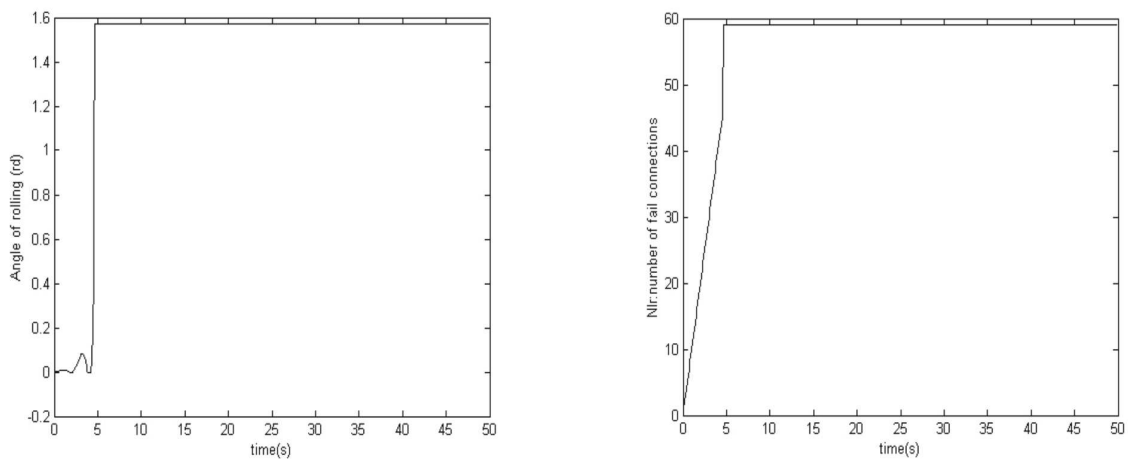


Fig.5. Profil de vibration-rupture de l'interface de contact et évolution du nombre de liaisons rompues sur une interface de 60 liaisons.

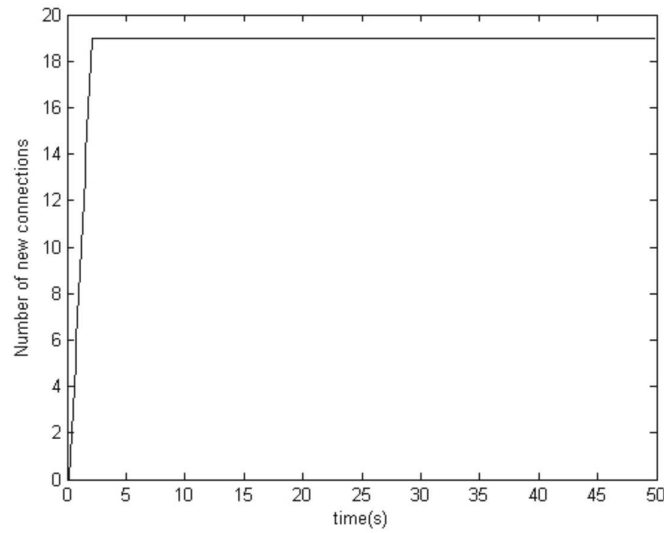
Nous pouvons remarquer que pour une cellule soumise à une valeur maximale de force de fluide 0.1 nN , nous constatons une rupture totale de lien au bout de 5 s , ce qui correspond à approximativement à 1.6 rd d'angle de rolling. Concernant la création de liaisons, les calculs numériques conduisent aux résultats suivants :

Nous pouvons voir que l'intensité des forces en jeu conduit à la jonction de 19 couples de molécules sur un total de 20 couples. D'un autre côté, la variation des raideurs des liaisons ou la prise en compte des effets dissipatifs ont une influence très importante sur le comportement général de l'interface :

Un chargement croissant linéairement appliqué à une cellule dont les liaisons sont caractérisées par des raideurs croissantes conduit à une réponse pseudo-périodique, à cause de la compétition entre les raideurs et le chargement (figure. 7 .b). L'introduction des amortissements conduit à une dissipation de l'énergie dynamiques (action du fluide) au bout d'une durée donnée (période transitoire), et ne maintenant que l'énergie statique : action des interactions de Van der Waals et répulsion (figure. 7 .a).

Tab.1. Données utilisées

$\sigma = 1$	$b=1$	$\bar{k}=0,001nN/nm$	$L_{i_0} = 6nm$	$\mu_a = \mu_b = 1c$
$T=36^\circ C$	$r=6nm$	$\bar{m}=0,0013nkg$	$\tau = 10nm$	$\xi = 80$
$F_{max} = 14\%$	$\varepsilon = 2nm$	$\chi = 0.01nN$	$h=10nm$	
$m_i = 10^{-6}nkg$	$\omega_u = 4\pi$	$\tilde{F}_{aver}^{rupt} = 0.07nN$	$\omega = 6.28rd/s$	
$k_i = 10^{-3}nN/nm$	$N=100$	$D_0 = 7nm$	$l_{a_0} = 3000nm$	

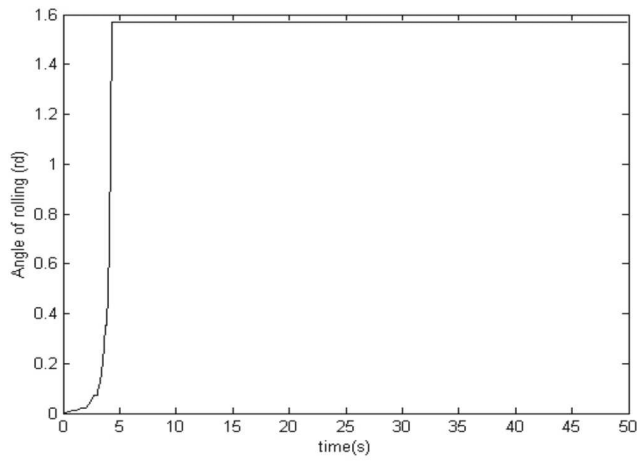
**Fig.6.** Evolution temporelle des créations de liaisons.

3 Conclusion

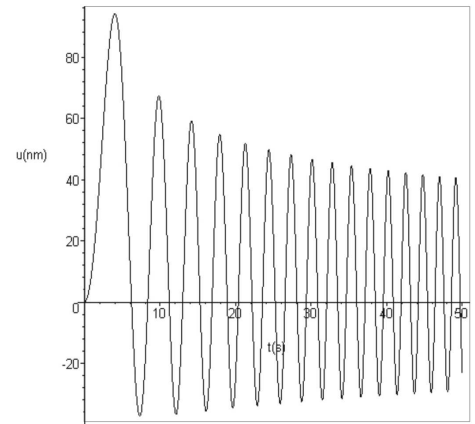
Nous pouvons conclure que la réponse et la rupture de l'interface de contact sont dépendantes du nombre de liaisons, de leur raideur et de l'intensité des efforts externes tandis que le nombre de liaisons libres n'influe pas d'une manière explicite sur la vitesse de création des nouvelles liaisons. Cette dernière dépend des efforts qui sont appliquées à chaque liaison ; l'affinité chimique intermoléculaire et l'agitation thermique. En perspective, nous pouvons envisager l'étude de l'influence de propriétés mécaniques variables (amortissement mécanique, raideurs variables) sur le comportement de l'interface en terme de rupture et de création de liaisons, dans un cadre bi et tridimensionnel.

Références

1. G. I. BELL, M. DEMBO, P. BONGRAND, Cell adhesion : competition between non-specific repulsion and specific bonding, *Biophys. J*, **vol45**, 1051-1064 (1984).
2. N. MEFTI, B. HAUSSY, J. F. GANGHOFFER, Modélisation du rolling des globules rouges, *17èmeCFM*, **159**, (2005).



(a)



(b)

Fig.7. Influence des paramètres intrinsèques des liaisons.

