

Approche stochastique de l'adhésion cellulaire

N. Mefti, B. Haussy, J.F. Ganghoffer

a. ESEO. 4, rue Merlet de la Boulaye. BP 30926. 49001 Angers Cedex 01.

b. LEMTA - ENSEM. 2, Avenue de la Forêt de Haye. BP 160. 54504 Vandoeuvre Cedex.

Résumé :

L'adhésion d'une cellule biologique adhérant initialement sur un substrat par le biais de connexions préexistantes (éléments analogiques viscoélastiques) est modélisée. Les forces de rétraction élastiques, de Van der Waals et de répulsion électrostatiques créent la rupture de liaisons, dont les seuils de rupture en traction constituent une variable stochastique. La rupture des liaisons successives engendre le roulement de la cellule, induisant la genèse de nouvelles liaisons en aval.

Abstract :

The adhesion of a single biological cell initially adhering to a substrate via pre existing connections (viscoelastic analogical elements) is modelled. The elastic retraction forces, Van der Waals forces and electrostatic repulsive forces generate the rupture of bonds, with rupture thresholds modelled as a stochastic variable. The rupture of the successive bonds generate the rolling of the cell inducing new adhesion of connections.

Mots clés : adhésion, cellules biologiques, roulement, forces spécifiques, modèles stochastiques.

1 Modèle mécanique de l'adhérence d'une cellule biologique

L'adhésion cellulaire est un phénomène impliqué dans la plupart des processus biologiques ; elle représente une forme de « collage » entre une cellule et une paroi ou bien entre plusieurs cellules. Le développement et le fonctionnement des organismes multicellulaires implique souvent des migrations de certaines cellules, qui repose sur une coordination de processus d'attachement (zone II, fig. 1) et de détachement (zone I, fig. 1).

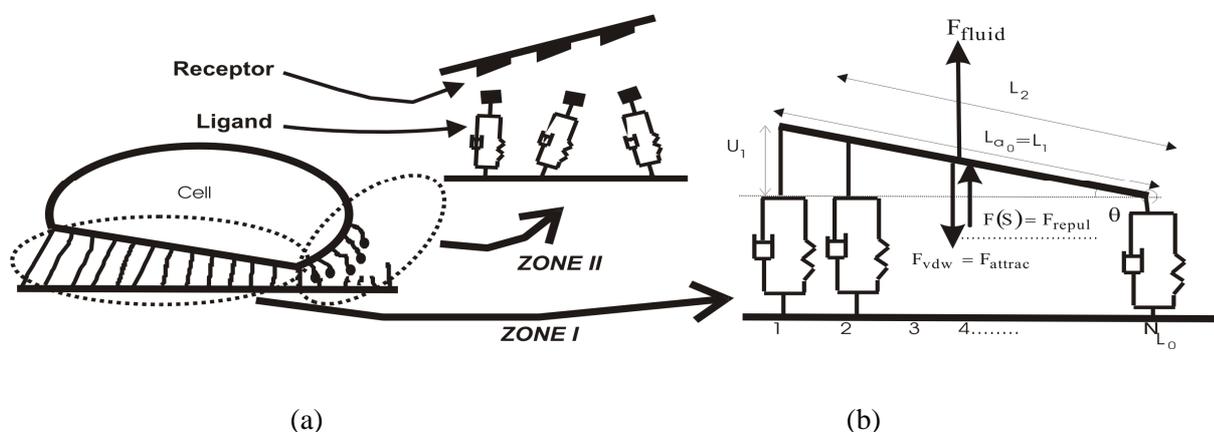


Figure 1. Attachement et détachement de liaisons moléculaires entre une cellule et un substrat.

L'adhésion comporte généralement plusieurs étapes : l'approche de la cellule vers la matrice extracellulaire (paroi d'une artère), guidée par des forces extérieures telle que l'écoulement, puis la phase critique de création de la première liaison, et enfin la consolidation qui consiste entre autre en une adaptation de la forme de la membrane, de la concentration des récepteurs (zone I) et du renforcement de la membrane de la cellule sur la région adhésive (zone II, fig. 1). La combinaison de ces deux phénomènes fortement probabilistes et étroitement liés que sont la rupture de liaisons et la création d'autres liaisons induit un roulement de la cellule [1, 3, 4, 5]. La rupture des liaisons d'interface dépend de l'équilibre des forces appliquées sur les paires ligands récepteur, relativement à leur seuil de rupture, soit : l'action du fluide (périodique), les effets d'attraction de type Van der Waals ainsi que la répulsion électrostatique, sollicitations identiques dans le cas d'un comportement élastique ou viscoélastique des liaisons. L'adhésion cellulaire est fortement dépendante des phénomènes d'interaction, dans le sens où il existe une compétition entre des forces dites spécifiques créées par les liaisons et non-spécifiques qui résultent principalement de la présence sur la surface des cellules de charges électrostatiques. Bell et coll. supposent que cette force (répulsion) dérive d'un potentiel Ψ donné par l'expression phénoménologique

$$\psi(S) = \frac{\chi}{S} \exp\left(-\frac{S}{\tau}\right) \quad (1)$$

où S est la distance entre les deux cellules (cellule-paroi), χ un paramètre qui mesure la facilité qu'ont les fibres à être comprimées, τ la distance de séparation qui correspond à la limite à partir de laquelle la force répulsive diminue rapidement. Par dérivation de (1), la force d'attraction (effet Van der Waals) cellule / paroi est donnée par l'expression [6] :

$$F_{vdw} = -\frac{A_0 l_{a_0}}{6\pi} \left[\frac{1}{(S + D_0)^3} - \frac{1}{S^3} \right] \quad (2)$$

avec A_0 la constante de Hamaker, et l_{a_0} la longueur de l'interface (fig. 1). La force du fluide est modélisée par un torseur de résultante (en 2D)

$$F_{\text{fluide}} = F_0 (1 + \sin(\omega t)) \cos \beta_{\text{fluid}} \quad (3)$$

traduisant la nature pulsée de l'écoulement sanguin. Les forces appliquées à la cellule se décomposent ainsi selon

$$F(t) = F_{\text{fluide}} + F_{\text{attraction}} + F_{\text{répulsion}} \quad (4)$$

L'étude du phénomène de propagation dynamique de rupture des fibres nécessite l'estimation et l'actualisation des forces exercées sur les liaisons à chaque instant. Nous supposons que, si la fibre j casse à l'instant t , alors la force qui était appliquée à cette fibre est redistribuée sur les liaisons restantes d'une manière linéaire, ce qui crée un saut de force qui engendre à son tour un saut au niveau des déplacements nodaux. La rupture d'une liaison se produit lorsque la force nette subie donnée en (4) excède un seuil, selon

$$F(x_i, y_i, t) \geq \tilde{F}_{\text{rupt}}^{\text{rand}}(x_i, y_i) \quad (5)$$

L'équilibre entre la force à distribuer et les sauts de forces induits permet d'évaluer le saut de force sur la fibre $j+1$ [1]. La distribution des limites de rupture des liaisons est supposée représentée par un processus aléatoire supposé gaussien. Nous nous inspirons des travaux de Shinozuka [7] qui a développé des approches permettant de simuler des processus aléatoires unidimensionnels de ce type. La distribution des limites de rupture est supposée stochastique, soit :

$$\tilde{F}_i^{rand}(x) = \tilde{F}_0 + \Delta\tilde{F}_i^{rand}(x) \quad (7)$$

avec $\tilde{F}_i^{rand}(x_i)$ la limite de rupture de la fibre i , \tilde{F}_0 la force de rupture moyenne (quantité déterministe), $\Delta\tilde{F}_i^{rand}$ la fluctuation spatiale par rapport à la moyenne des forces de ruptures des différentes liaisons, supposée aléatoire. La force moyenne de rupture représente la force globale (à l'échelle de la cellule) conduisant à la rupture totale de l'interface ; celle-ci est distribuée uniformément sur les molécules d'adhésion (liaisons). Le terme de fluctuation modélise la distribution statistique des caractéristiques et des performances des différentes fibres (taille, maturité). Nous considérons que la fluctuation se fait par rapport à une moyenne \tilde{F}_0 , ce qui conduit à une expression de la distribution de la force limite de rupture de la forme

$$\tilde{F}_i^{rand}(x) = \tilde{F}_0 \left(1 + F_{max} \frac{\Delta f_i^{rand}(x_i)}{\Delta f_{max}} \right) \quad (8)$$

Shinozuka [7] considère qu'un processus gaussien unidimensionnel peut être obtenu par la superposition d'un certain nombre d'harmoniques de fréquences différentes et d'angles de déphasage ϕ_n distribués aléatoirement dans $[0, 2\pi]$. Ainsi, nous exprimons $\Delta f(x)$ sous la forme

$$\Delta f_i^{rand}(x_i) = \sqrt{2} \sum_0^{N-1} A_n \cos(\omega_n x + \phi_n) \quad (9)$$

avec les amplitudes $A_n = \sqrt{2 S_{\Delta f_0 \Delta f_0}(\omega) \Delta \omega}$, $n=0; N-1$, $\omega_n = n \Delta \omega$ les pulsations des harmoniques et $\Delta \omega = \frac{\omega_u}{N}$; ω_u est la fréquence de coupure haute. Dans le but d'améliorer les performances numériques, nous utilisons la transformée de Fourier rapide, soit :

$$\Delta f_i^{rand}(p \Delta x) = \text{Re} \left\{ \sum_{n=0}^{N-1} B_n \exp[i.(n \Delta \omega)(p \Delta x)] \right\}, p=1, \dots, N_{l_0} - 1 \quad B_n = \sqrt{2} A_n e^{i \phi_n^{(i)}} \quad n=0..M-1 \quad (10)$$

$\Delta \omega = \frac{\omega_u}{N}$ est le pas de discrétisation fréquentiel ; M doit être multiple de 2 et Δx doit vérifier la condition $\Delta x \leq \frac{2\pi}{\omega_u}$ (principe d'incertitude d'Heisenberg-Gabor). Une densité spectrale de puissance (DSP) de la forme

$$S_{\Delta f_0 \Delta f_0} = \frac{1}{4} \sigma^2 b^3 \omega^2 e^{-b|\omega|} \quad (11)$$

est choisie, les $\phi_n^{(i)}$ sont obtenus par génération de nombres aléatoires sur $[0, 2\pi]$. La DSP isotrope utilisée est symétrique et conduit à une distribution spatiale de la force moyenne de rupture fixée à 0.07nN avec un écart maximal de 20% dont l'allure est donnée fig. 2 (cas d'un modèle 2D). La résolution des équations d'équilibre du système est donnée par l'application du principe des travaux virtuels (les interactions étant

exprimées sous forme de forces).

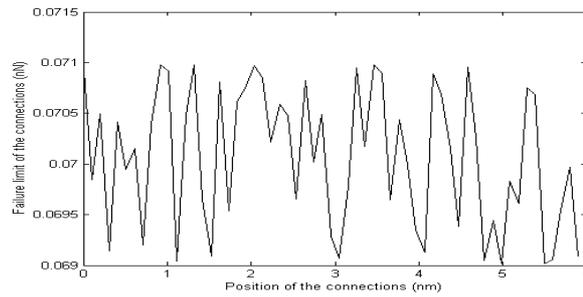


Figure 2 : Distribution spatiale des limites de rupture. DSP donnée en (11).

L'allure des courbes de vibration de l'interface ainsi que l'évolution temporelle des liaisons rompues sont données fig. 3 dans le cas d'une interface non amortie (la prise en compte de l'amortissement diffère la rupture [1]).

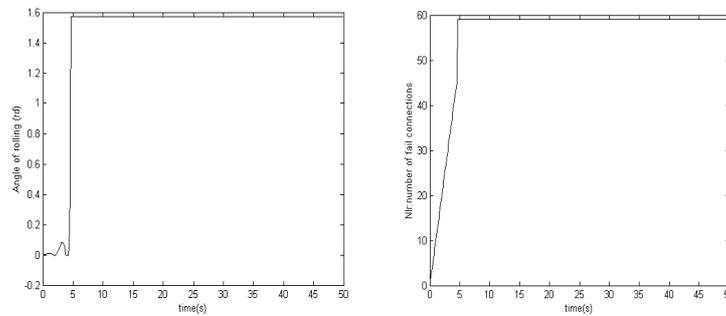


Figure 3 : Profil de vibration-rupture de l'interface de contact et évolution du nombre de liaisons rompues.

L'interface rompt après 5s suite à une étape mixte-vibration caractérisée par une augmentation de l'amplitude de vibration, suite à la diminution progressive du nombre de liaisons d'interface. Ceci correspond physiquement à une avalanche. Les données sont 0.07nN pour la limite de rupture moyenne et 20% pour la fluctuation maximale tolérée, un écart type de 1 et une fréquence de coupure de 4π .

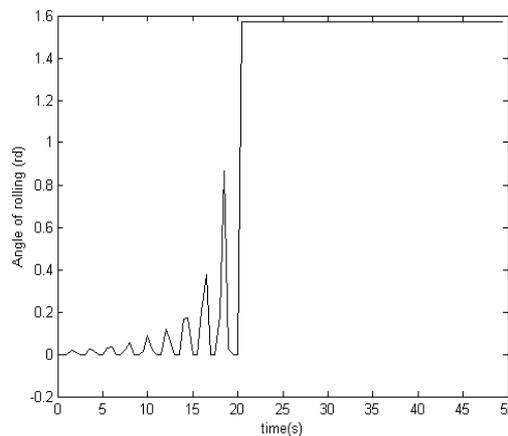


Figure 4 : Variation de l'angle de roulement jusqu'à la rupture de toutes les fibres.

Le contact est totalement rompu au bout de 5s sous une sollicitation de 0.1nN : cette force s'insère parfaitement dans la fourchette de résultats expérimentaux de forces de rupture (ou d'adhésion), située dans une fourchette de 1.7pN à 6.7nN, selon Bongrand [2]. L'angle de roulement (traduction de 'rolling' en anglais) passe par une phase d'oscillations transitoire, puis subit un saut significatif de la rupture de l'interface (fig. 4).

2 Adhésion de nouvelles liaisons

La création de nouvelles liaisons moléculaires résulte entre molécules d'adhésion complémentaires (ligands et récepteurs), Fig. 5 (en 3D).

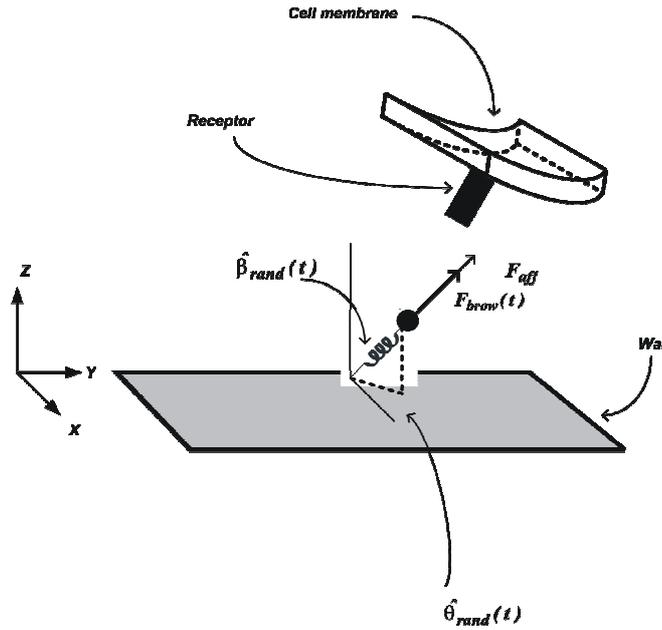


Fig. 5 : Modèle de l'adhésion par création d'une i^{th} paire ligand-récepteur.

Le ligand subit l'action de l'agitation thermique et des interactions moléculaires spécifiques, essentiellement des forces d'affinité (Fig. 5). Le mouvement brownien est décrit par un champ de force stochastique, caractérisé par une orientation et une intensité stochastiques :

$$F_{aff_j} = \frac{4}{k_T T} \left(\frac{\mu_a \mu_b}{4\pi \epsilon_0} \right) \frac{1}{r^7}; F_{brow_j} = F_{0_j} \sin(\omega_{brow} t) \quad (12)$$

Les paramètres μ_a, μ_b sont les moments dipolaires des ligands et des récepteurs, k_T la constante de Boltzmann T la température, ϵ_0 la constante diélectrique du vide; F_{0_j} l'intensité maximale des forces d'agitation thermique. Les angles d'orientation des ligands $\hat{\beta}_{rand}(t), \hat{\theta}_{rand}(t)$ (fig. 5) et la pulsation ω_{brow} sont modélisés comme des processus stochastiques gaussiens, de la forme (13)

$$f^{rand}(t) = \text{Re} \left\{ \sum_{n=0}^{M-1} B_n \exp[i(n \Delta \omega)(p \Delta t)] \right\}; B_n = \sqrt{2} A_n e^{i\phi_n}; t = p \Delta t, p = 0, 1, 2, \dots, M-1; A_n = (2S_{f_0 f_0}(n \Delta \omega) \Delta \omega)^{1/2}$$

avec $S_{f_0, f_0} = \frac{1}{4} \sigma^2 b^3 \omega^2 e^{-b|\omega|}$ la DSP, σ l'écart type moyen, b le temps de corrélation, ω la pulsation. L'incrément fréquentiel est donné par $\Delta\omega = \frac{\omega_u}{N}$, avec la condition $N \leq \frac{1}{2}M$, pour éviter l'aliasing [9]. Le paramètre ω_u est la fréquence de coupure. L'adhésion ligand-récepteur est modélisée selon un critère de proximité (distance euclidienne minimale). L'adhésion de 15 nouvelles liaisons moléculaires est observée (Fig. 6a, b), pour les deux situations de liaisons de paires ligand-récepteur amorties et non amorties ($\mu_a = \mu_b = 1$ *debye*).

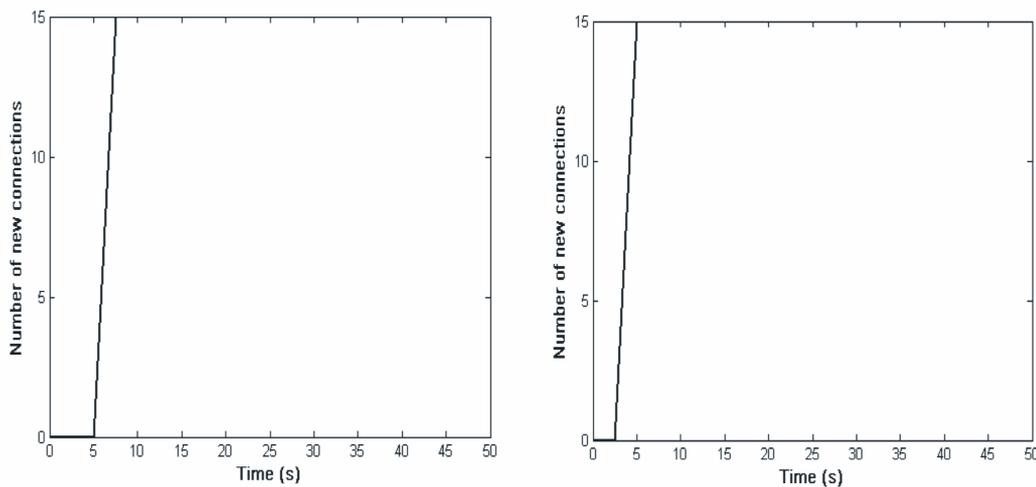


Fig. 6. Evolution temporelle du nombre de liaisons créées. Amortissement (a) Pas d'amortissement (b)

On distingue une période transitoire sans création de liaisons (5s pour le cas amorti et 2s pour le système non amorti, Fig. 6b). La seconde étape correspond à la jonction de molécules d'adhésion libres (après respectivement 5s et 2s pour les processus amortis et non amortis). L'amortissement diffère l'adhésion en raison d'une amplitude de vibration moindre des ligands, mais ne modifie pas la cinétique d'adhésion ultérieure. Le couplage entre la modélisation de la cinétique de rupture / adhésion de liens et la déformée de la membrane cellulaire constitue une perspective de ce travail.

Références

- [1] N. Mefti, B. Haussy, J. F. Ganghoffer. Mechanical modelling of the rolling phenomenon at the cell scale, In. J. Solids Struct.. Vol 43 (2006), Issue 24, 7378-7392.
- [2] P. Bongrand, C. Capo, R. Depieds, Physics of cell adhesion, Progress in Surface Sciences, Vol 12 (1982) 217-286.
- [3] C. C. Roberts, D. F. Lauffenburger, J. A. Quinn, Receptor mediated cell attachment and detachment kinetics I: probabilistic model and analysis, biophys. J, Vol 58 (1990) 841- 856.
- [4] D. Combs, M. Dembo, C. Wofsy, B. Goldstein, Equilibrium thermodynamics of cell-cell adhesion mediated by multiple ligand-receptor pairs, Biophysical Journal Vol 86 (2004) 1408-1423.
- [5] N. N'dri, W. Shyy, H. S. Udaykumar, R. T. S. Tay, Computational modelling of cell adhesion and movement using a continuum kinetics approach, BED Vol 50 (2001), Bioengineering conference ASME, 367-368.
- [6] R. Tadmor, The London – Van der Waals interactions between objects of various geometries, J. Phys: condens Matter 13 (2001) L195- L202.
- [7] M. Shinozuka, G. Deotadis, Simulation of stochastic process by spectral representation, Appl Mech Rev, Vol 44, N° 4 (1991) 191-203.