



HAL
open science

Prise en compte de l'adaptation des propriétés mécaniques de la cellule pendant l'endocytose de nanoparticules

Sarah Iaquina, Shahram Khazaie, Sylvain Fréour, Frédéric Jacquemin,
Christophe Blanquart, Eléna Ishow

► To cite this version:

Sarah Iaquina, Shahram Khazaie, Sylvain Fréour, Frédéric Jacquemin, Christophe Blanquart, et al.. Prise en compte de l'adaptation des propriétés mécaniques de la cellule pendant l'endocytose de nanoparticules. 15e journées du Cancéropôle Nantes Angers, Jul 2021, Angers, France. hal-03993849

HAL Id: hal-03993849

<https://hal.science/hal-03993849v1>

Submitted on 17 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

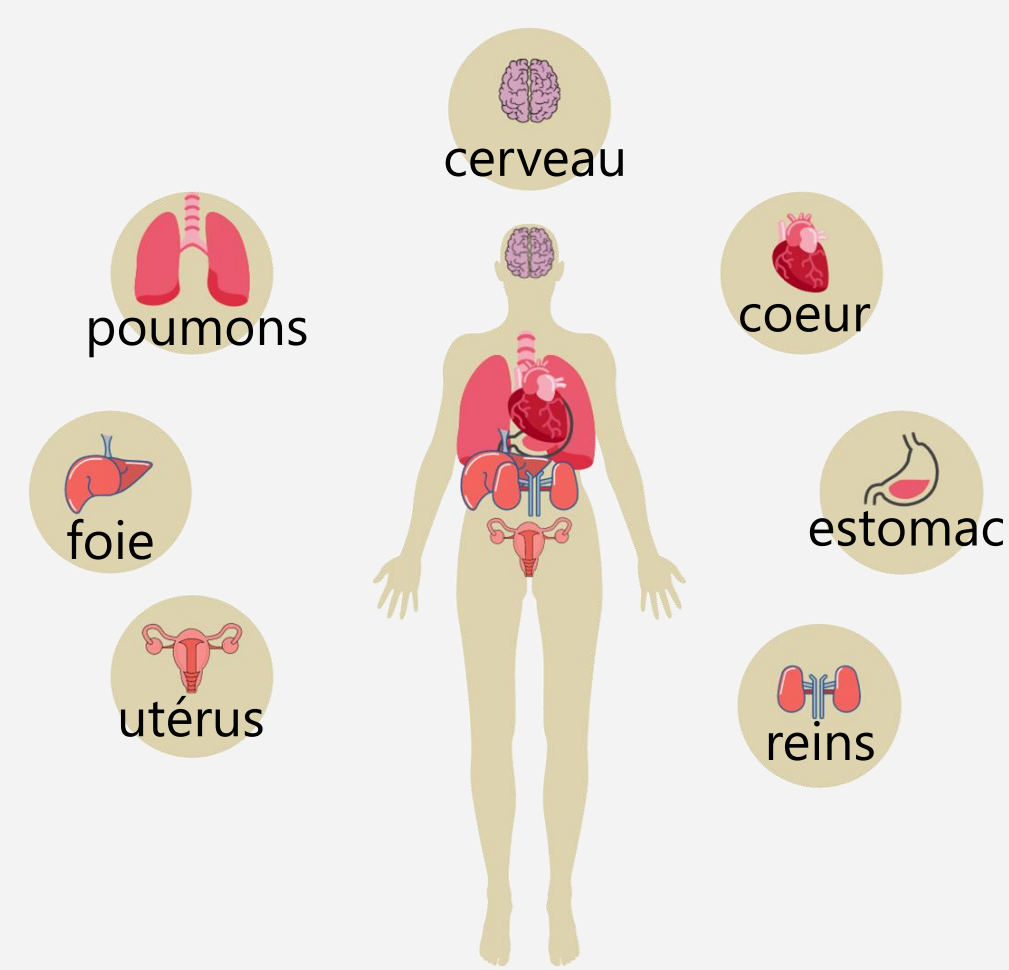
Prise en compte de l'adaptation des propriétés mécaniques de la cellule pendant l'endocytose de nanoparticules

Sarah Iaquinta¹, Shahram Khazaie¹, Sylvain Fréour¹, Frédéric Jacquemin¹, Christophe Blanquart², Elena Ishow³
¹ Institut de Recherche en Génie Civil et Mécanique (UMR CNRS 6183), Université de Nantes, Centrale Nantes, 58 rue Michel Ange, F-44600 Saint-Nazaire, France
² Centre de Régional de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes Angers (UMR CNRS 6299, INSERM U892), Université de Nantes.
³ Laboratoire Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation (UMR CNRS 6230), Université de Nantes

1. Contexte

Traitements des cancers non localisés :

- Hormonothérapie ;
- Chimiothérapie ;
- Traitements utilisant des anticorps ou des inhibiteurs ;
- Transport par nanoparticules (NP).

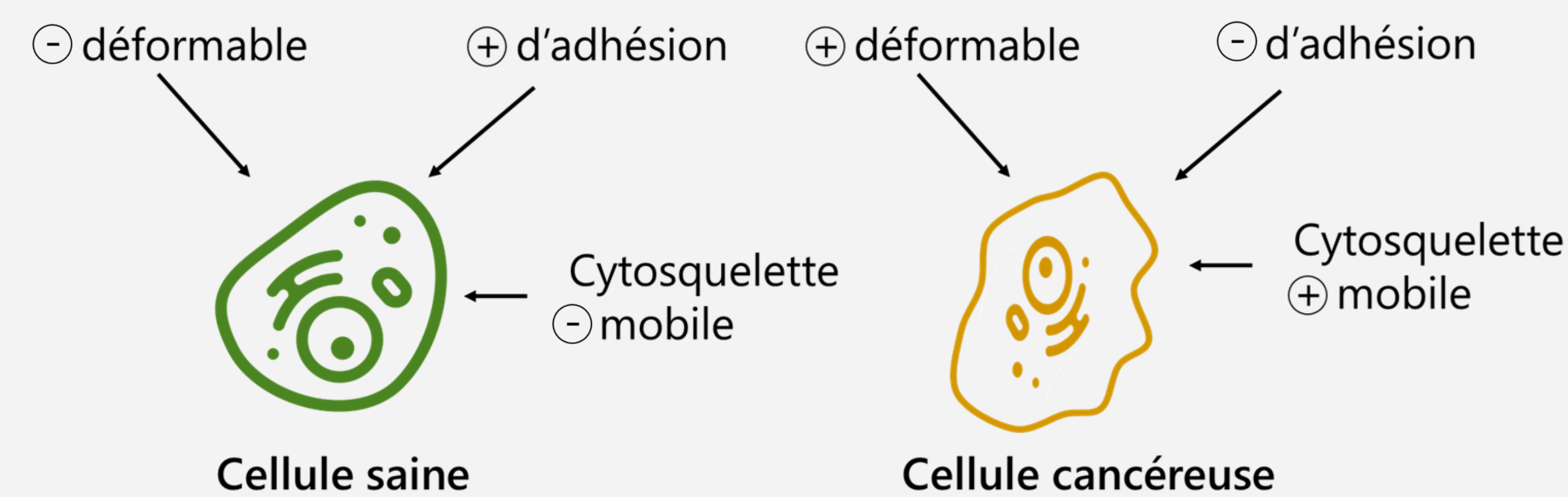


Inconvénient de ces traitements :

- Ne parviennent pas à cibler que les cellules cancéreuses ;
- Provoquent de nombreux effets secondaires.

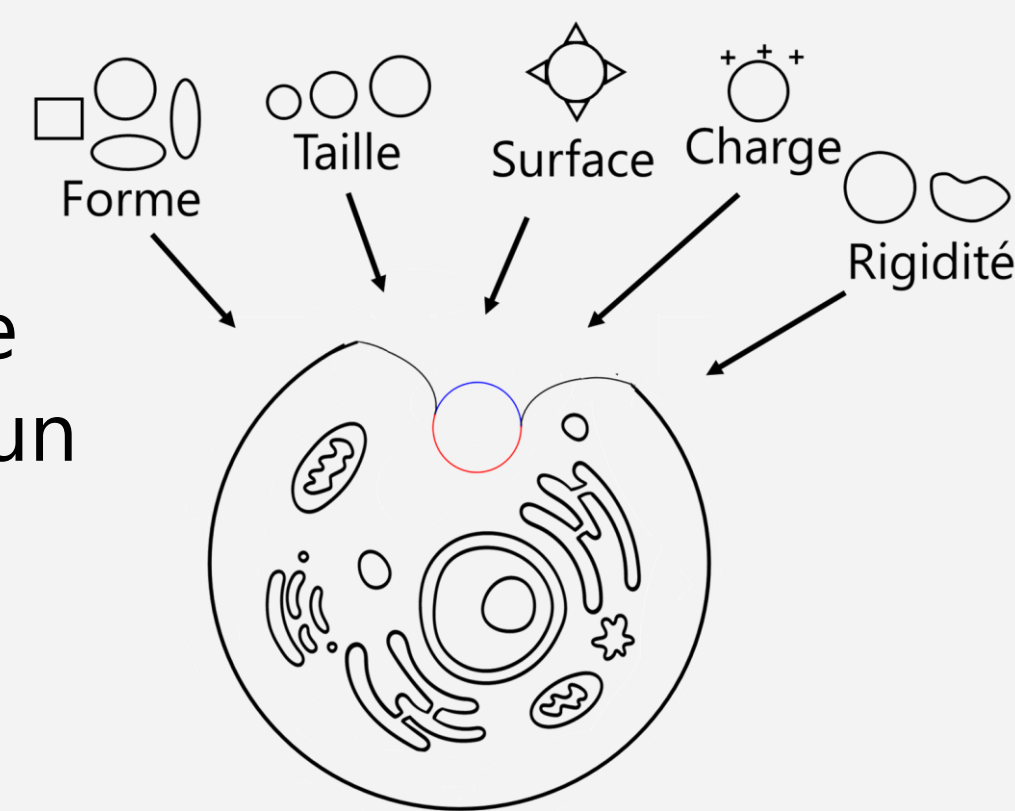
Ils se basent sur des ciblage chimiques [1].

Or, les cellules cancéreuses et saines se distinguent aussi par leurs propriétés mécaniques [2].



2. Enjeu

Déterminer les propriétés mécaniques à optimiser pour que les NP qui contiennent les traitements ne puissent pénétrer que les cellules cancéreuses via un ciblage mécanique.



3. Problématique

Pour déterminer ces paramètres, nous avons développé un modèle mécanique de l'ingestion cellulaire de NP afin de réaliser une étude paramétrique.

Pour cela, nous avons cherché à reproduire le phénomène de manière fiable en prenant en compte la réaction de la cellule à l'interaction avec la NP, généralement négligée dans la littérature.

La prise en compte de la réaction de la membrane cellulaire a-t-elle une influence sur la modélisation de l'enveloppement de la NP?

Modélisation de l'endocytose

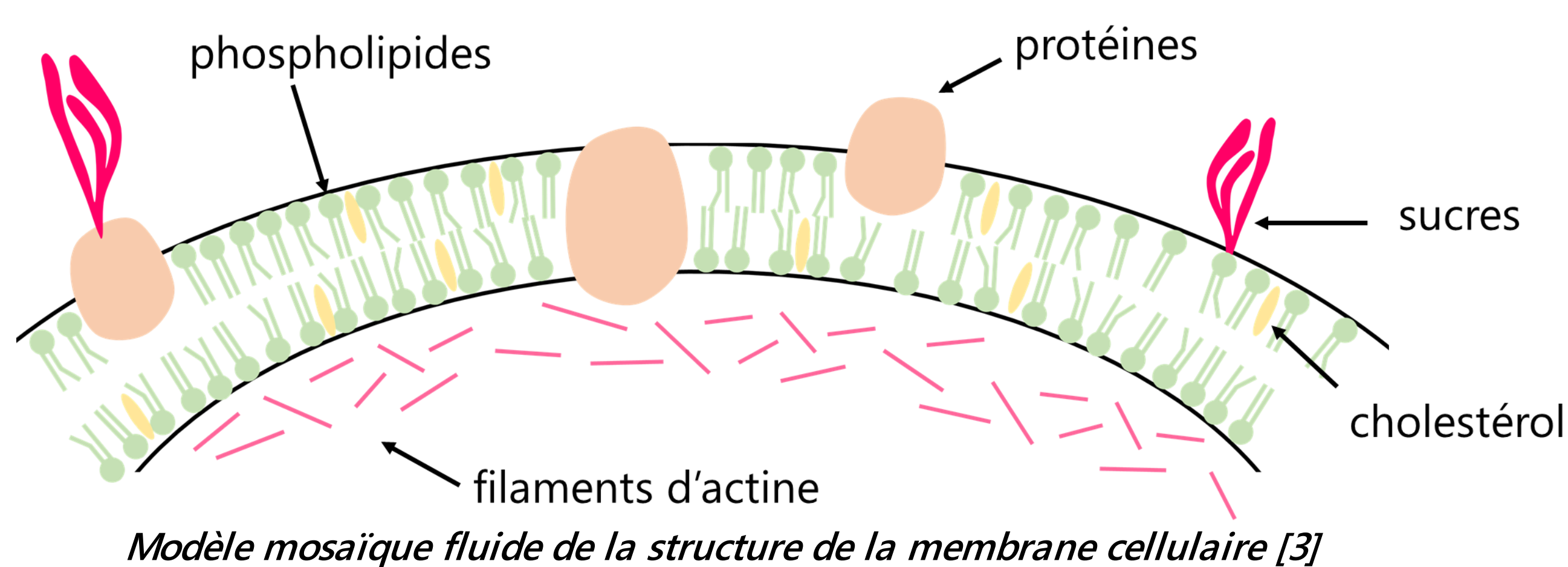
1. Propriétés mécaniques de la membrane et de la NP
2. Prise en compte de la réaction de la cellule
3. Intervalle de paramètres pour représenter la variabilité du vivant

Étude paramétrique

1. Analyse de l'influence des paramètres
2. Comparaison des résultats avec et sans prise en compte de la réaction de la cellule
3. Généralisation de ces résultats à l'ensemble des cellules

4. Réaction de la membrane à l'enveloppement

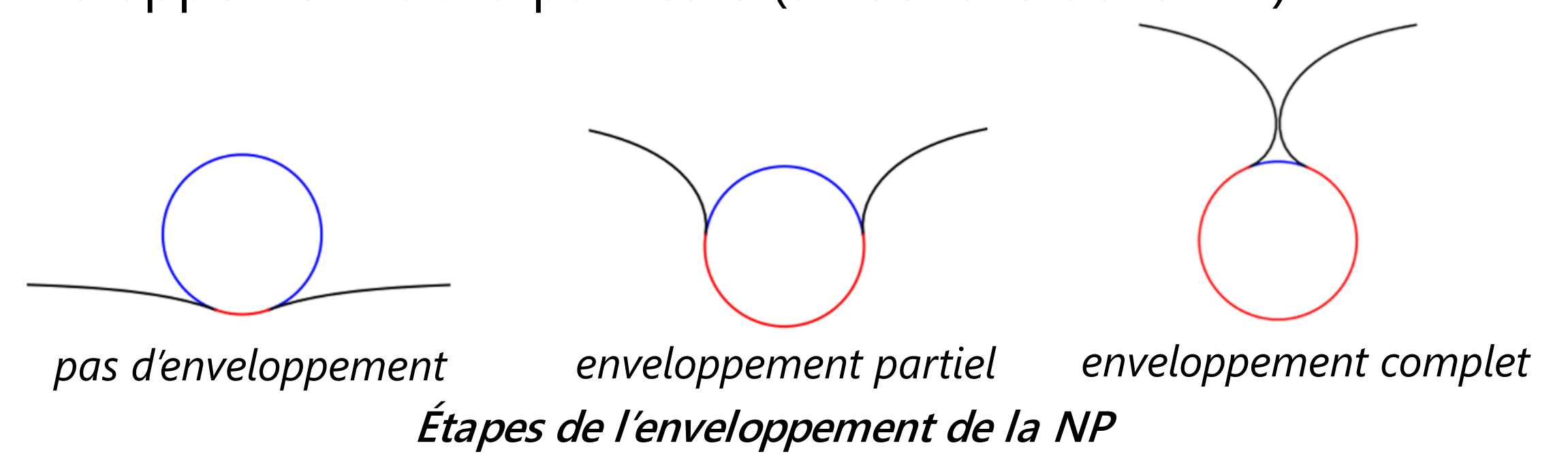
Les éléments de la membrane ainsi que le cytosquelette sont mobiles.



La cellule s'adapte à l'enveloppement de la NP en mobilisant l'actine [4] (pour diminuer la tension membranaire) et les éléments responsables des interactions (ce qui génère une augmentation de l'adhésion) [5].

5. Modèle

Modélisation de l'interaction entre une NP et la membrane cellulaire pour suivre l'enveloppement de la particule (à l'échelle de la NP).



6. Principe de résolution

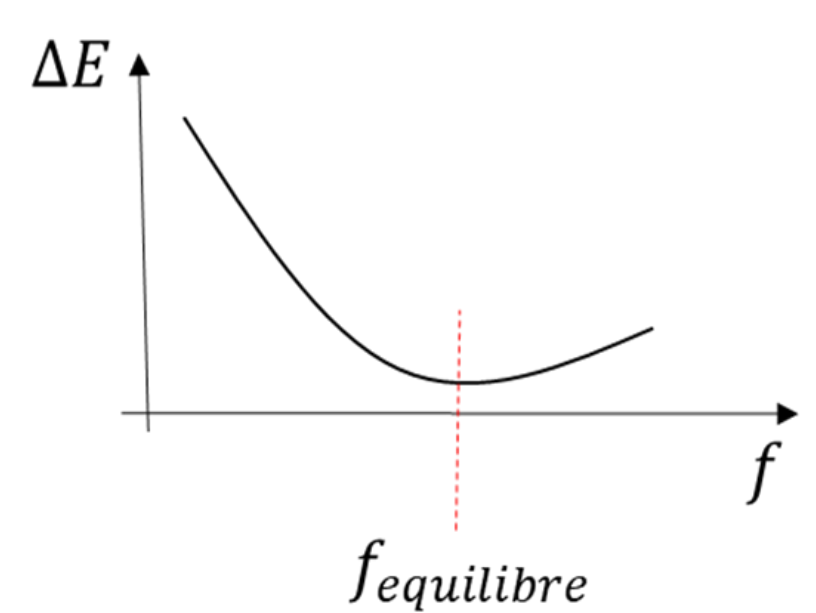
Calcul de la variation d'énergie et identification de l'état d'équilibre [6].

Énergie totale : $\Delta E(f) = \Delta E_b(f) + \Delta E_{\bar{\gamma}}(f) + \Delta E_{\bar{\sigma}}(f)$

Énergie de flexion : $\Delta E_b(f) = \frac{1}{2} \kappa_m \int_0^l \psi_m^2 ds$

Énergie d'adhésion : $\Delta E_{\bar{\gamma}}(f) = \bar{\gamma}(f) \cdot p \cdot f$

Énergie de tension : $\Delta E_{\bar{\sigma}}(f) = \bar{\sigma}(f) \cdot \Delta l$



f : taux d'enveloppement de la NP par la membrane

κ_m : rigidité de flexion de la membrane, ψ_m : courbure de la membrane

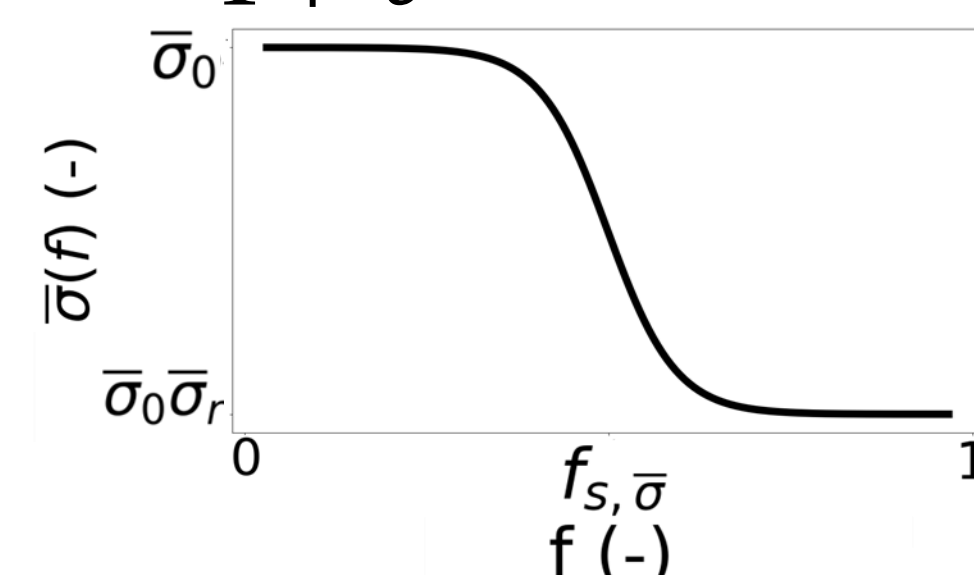
$\bar{\gamma}(f)$: adhésion adimensionnée entre la NP et la membrane, p : périmètre de la NP

$\bar{\sigma}(f)$: tension membranaire adimensionnée, Δl : longueur de membrane étirée

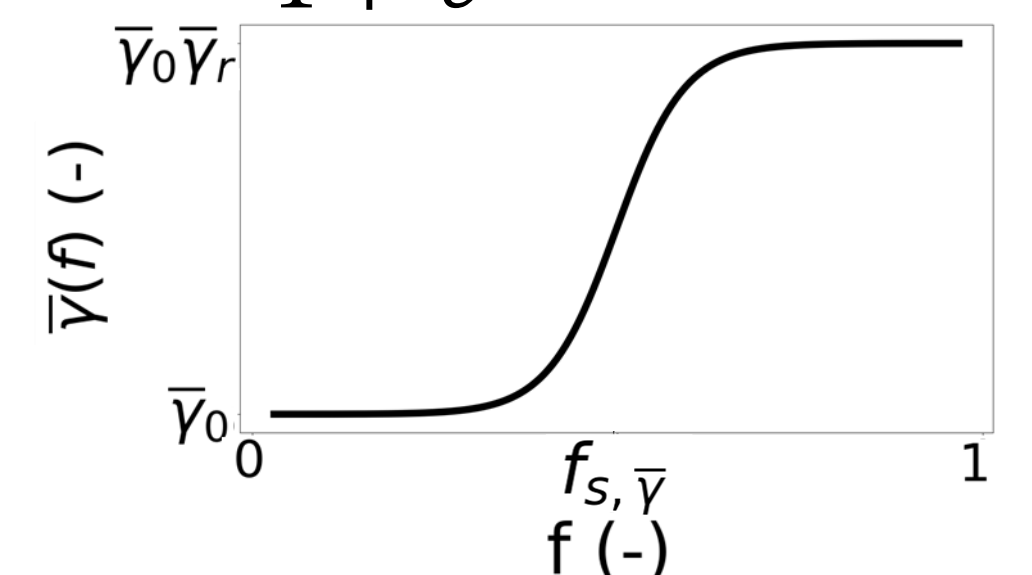
7. Modélisation de la tension et de l'adhésion

Hypothèse d'une évolution avec des seuils, représentée par une sigmoïde au cours de l'enveloppement :

$$\bar{\sigma}(f) = \frac{|\bar{\sigma}_0(\bar{\sigma}_r - 1)|}{1 + e^{-\bar{\sigma}_\lambda(f - f_{s,\bar{\sigma}})}} + \bar{\sigma}_0\bar{\sigma}_r$$



$$\bar{\gamma}(f) = \frac{|\bar{\gamma}_0(\bar{\gamma}_r - 1)|}{1 + e^{-\bar{\gamma}_\lambda(f - f_{s,\bar{\gamma}})}} + \bar{\gamma}_0$$



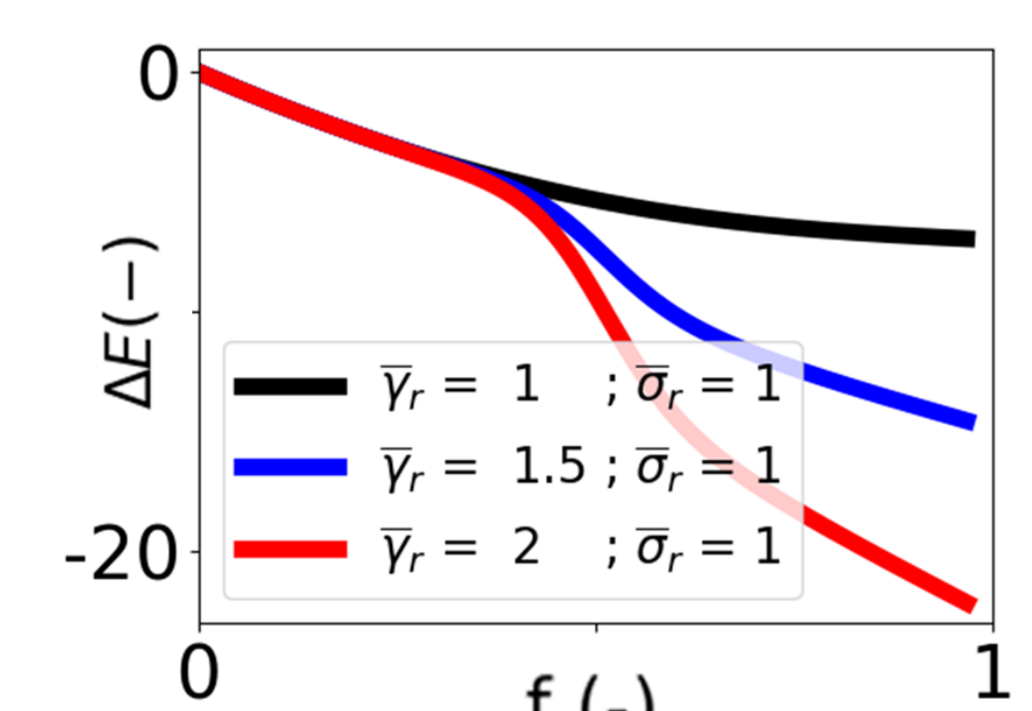
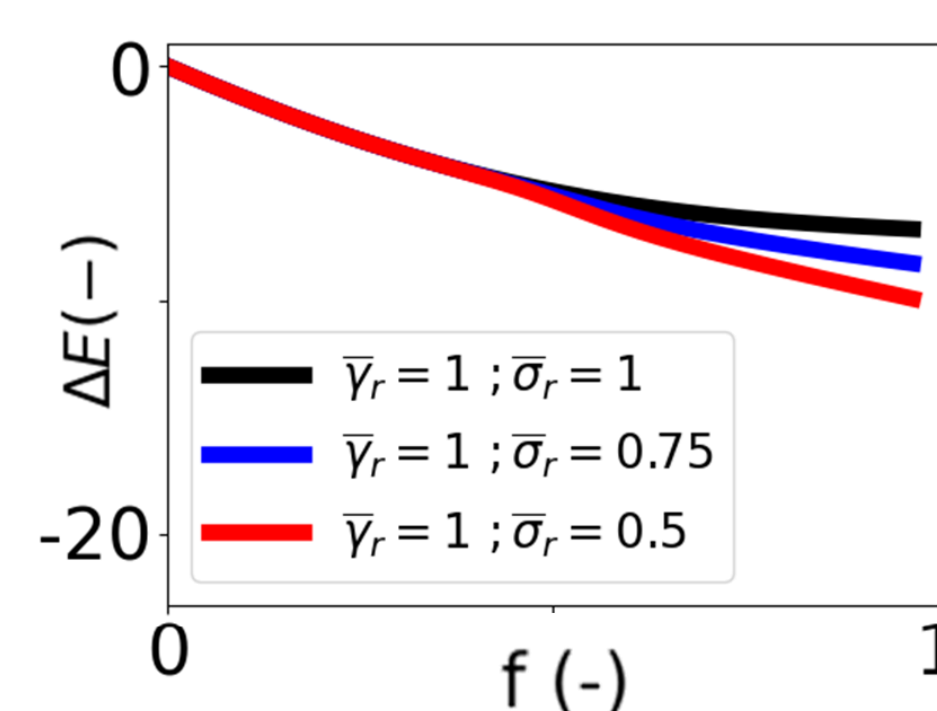
$\bar{\sigma}_0 = \bar{\sigma}(f=0)$, $\bar{\gamma}_0 = \bar{\gamma}(f=0)$, $\bar{\sigma}_r = \bar{\sigma}(f=1)/\bar{\sigma}_0$, $\bar{\gamma}_r = \bar{\gamma}(f=1)/\bar{\gamma}_0$

$\bar{\sigma}_\lambda$ et $\bar{\gamma}_\lambda$: régularité des évolutions de $\bar{\sigma}(f)$ et $\bar{\gamma}(f)$

$f_{s,\bar{\sigma}}$ et $f_{s,\bar{\gamma}}$: point d'inflexion de $\bar{\sigma}(f)$ et $\bar{\gamma}(f)$

8. Résultats

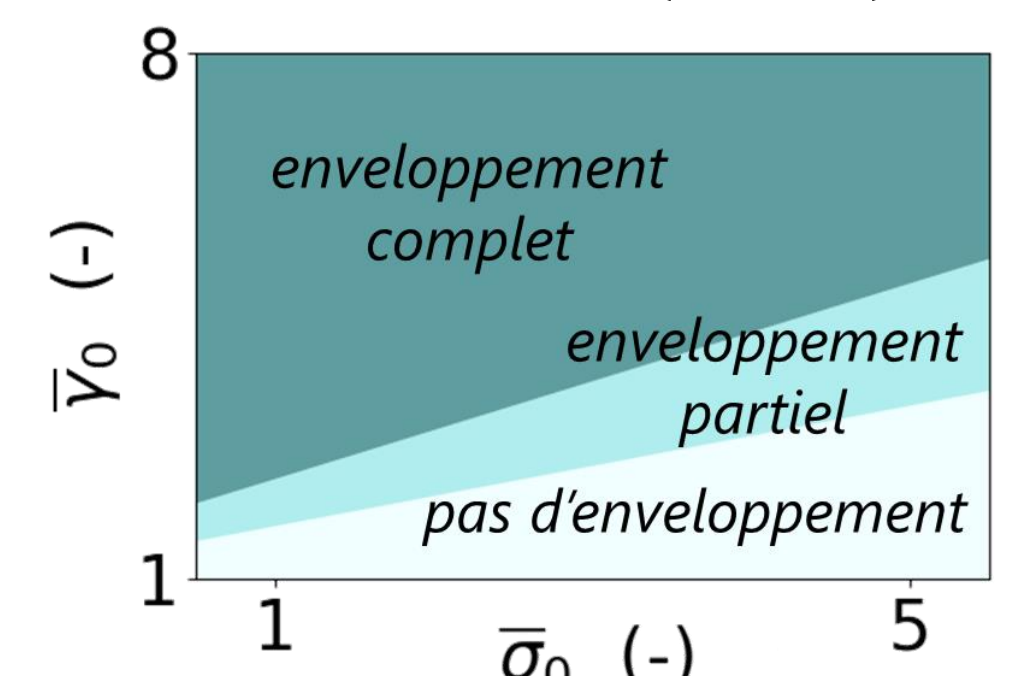
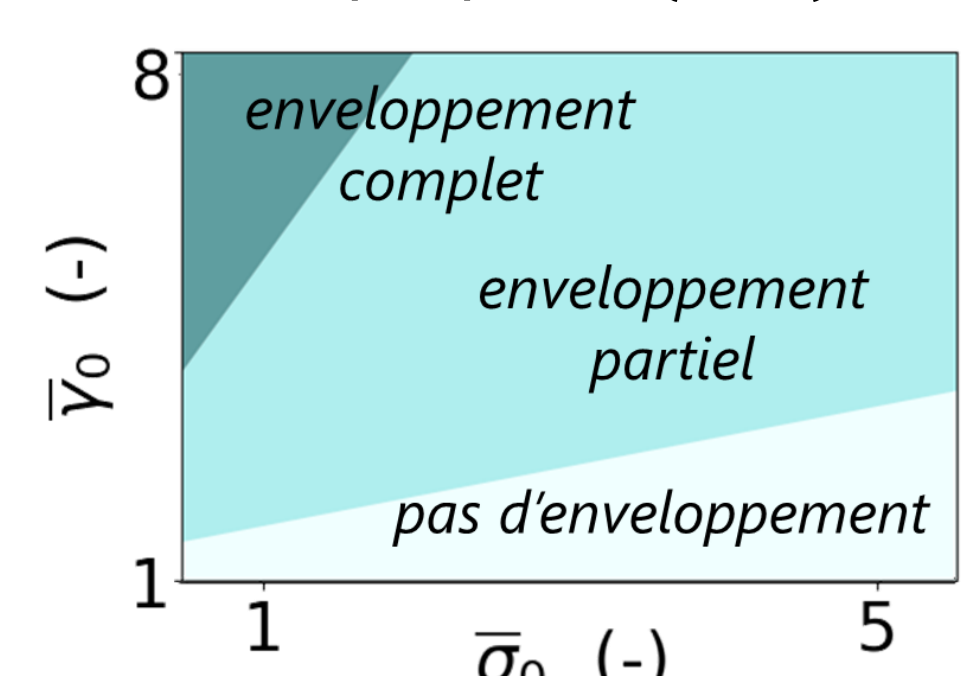
- $\Delta E(f)$ en fonction de $\bar{\gamma}_r$ et $\bar{\sigma}_r$ pour $\bar{\gamma}_0 = 8$ et $\bar{\sigma}_0 = 2$



- Généralisation des résultats : diagrammes de phase pour 280 couples $(\bar{\sigma}_0; \bar{\gamma}_0)$ avec $\bar{\sigma}_0 \in [0.5; 5.5]$ et $\bar{\gamma}_0 \in [1; 8]$ [6]

$(\bar{\sigma}_r; \bar{\gamma}_r) = (1; 1)$

$(\bar{\sigma}_r; \bar{\gamma}_r) = (0.5; 2)$



9. Conclusion

- La prise en compte de la réaction de la cellule modifie les prédictions d'endocytose d'une NP ;
- Ces résultats sont valables pour un ensemble de paramètres représentatifs de la diversité des cellules ;
- Le modèle propose de nouvelles variables pour différencier le comportement des cellules saines et cancéreuses ;
- Une analyse de sensibilité permettrait de quantifier l'influence de chacun des paramètres.

10. Références

- [1] Haley, Barbara, and Eugene Frenkel. "Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment." *Urologic Oncology: Seminars and original investigations*. Vol. 26. No. 1. Elsevier, 2008.
- [2] Lekka, Malgorzata, et al. "Cancer cell recognition-mechanical phenotype." *Micron* 43.12 (2012): 1259-1266.
- [3] Singer, S. Jonathan, and Garth L. Nicolson. "The fluid mosaic model of the structure of cell membranes." *Science* 175.4023 (1972): 720-731.
- [4] Staykova, Margarita, et al. "Confined bilayers passively regulate shape and stress." *Physical review letters* 110.2 (2013): 028101.
- [5] Yi, Xin, and Huajian Gao. "Kinetics of receptor-mediated endocytosis of elastic nanoparticles." *Nanoscale* 9.1 (2017): 454-463.
- [6] Yi, Xin, Xinghua Shi, and Huajian Gao. "Cellular uptake of elastic nanoparticles." *Physical review letters* 107.9 (2011): 098101.