



HAL
open science

Sensitivity analysis applied to a model of the adaptative cellular uptake of nanoparticles

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

► **To cite this version:**

Sarah Iaquina, Shahram Khazaie, Sylvain Fréour, Eléna Ishow, Christophe Blanquart, et al.. Sensitivity analysis applied to a model of the adaptative cellular uptake of nanoparticles. 25e Congrès Français de Mécanique, Aug 2022, Nantes, France. hal-04280176

HAL Id: hal-04280176

<https://hal.science/hal-04280176>

Submitted on 10 Nov 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.

Sensitivity analysis applied to a model of the adaptative cellular uptake of nanoparticles

S. IAQUINTA^{1,*}, S. KHAZAIE¹, S. FRÉOUR¹, E. ISHOW², C. BLANQUART³, F. JACQUEMIN¹

¹Nantes Université, Ecole Centrale Nantes, CNRS, GeM, UMR 6183, F-44600 Saint-Nazaire, France.

²Nantes Université, CNRS, CEISAM, UMR 6230, F-44000 Nantes, France.

³Nantes Université, Univ Angers, CHU Nantes, INSERM, CNRS, CRCI2NA, F-44000 Nantes, France

* corresponding author : sarah.iaquinta(at)univ-nantes.fr

Résumé

Les nanoparticules (NPs) sont utilisées comme des moyens de délivrance de médicaments au sein d'une cellule cible, notamment dans le cadre de traitements anti-cancer. L'interaction entre la membrane cellulaire et la NP a été étudiée dans le domaine de la biochimie et plus récemment de la mécanique. En effet, une connaissance mécanique poussée de cette interaction pourra permettre de proposer des outils complémentaires pour améliorer la précision du ciblage des cellules cancéreuses. Ainsi, des modèles mécaniques de l'interaction NP-membrane ont été proposés. Ceux-ci, réalisés à l'échelle de la NP, permettent d'identifier l'influence des paramètres mécaniques sur l'enveloppement de la NP par la membrane. Toutefois, ces modèles font l'hypothèse que ces paramètres sont constants pendant le processus d'enveloppement de la NP. Or, cette hypothèse peut être remise en question en raison de la mobilité des éléments qui constituent la microstructure de la membrane. Les travaux présentés dans cet article proposent une discussion de cette hypothèse et une modélisation de la variation des paramètres mécaniques. Une analyse de sensibilité utilisant la méthode de Morris a ensuite permis de valider l'intérêt de cette nouvelle caractéristique du modèle puisque les nouveaux paramètres implémentés ont une influence sur ses prédictions.

Abstract

Nanoparticles (NPs) are used as a way to deliver drugs into a target cell, especially in the context of anti-cancer treatments. The interaction between the cell membrane and the NP has been studied in the field of biochemistry and more recently in the field of mechanics. Indeed, an advanced mechanical knowledge of this interaction could allow to propose complementary tools to improve the precision of cancer cell targeting. Thus, mechanical models of the NP-membrane interaction have been proposed. These models, carried out at the scale of the nanoparticle, enable the identification of the influence of mechanical parameters on the wrapping of a nanoparticle by the cell membrane. However, they are based on the hypothesis that these parameters are constant during the NP's wrapping process. This assumption can be questioned because of the mobility of the elements that constitute the membrane microstructure. The work presented in this article proposes a discussion of this assumption and a modeling of the variation of the mechanical parameters during the wrapping process. A sensitivity analysis using the Morris method

led to validate this new feature of the model since the new implemented parameters have an influence on its predictions.

Keywords : sensitivity analysis, nanoparticles, adaptative cellular uptake, mechanical properties

1 Introduction

D’après les statistiques de l’Institut National du Cancer, un homme sur deux et une femme sur trois seront touchés par un cancer avant leurs 85 ans en France, et 40 % d’entre eux n’en guériront pas. Par ailleurs, les traitements existants ont l’inconvénient de provoquer de nombreux effets secondaires, généralement dus à un mauvais ciblage des cellules cancéreuses [1]. Ce ciblage est basé sur des différences chimiques entre les cellules saines et cancéreuses. L’objet de ce travail est d’améliorer l’efficacité de ces traitements en prenant en compte les hétérogénéités de comportement mécanique entre ces cellules, dans le but d’affiner le ciblage des cellules cancéreuses et ainsi épargner les cellules saines.

Dans le cadre de ce travail, l’intérêt sera porté aux systèmes de délivrance de médicaments (Drug Delivery Systems) utilisant des nanoparticules (NPs). Celles-ci permettent de délivrer un principe actif directement au sein de la cellule en étant ingérées par cette dernière [2]. Les études mécaniques menées sur l’ingestion cellulaire de NPs portent sur l’influence de l’adhésion entre la NP et la membrane ainsi que de la tension et de la flexion de la membrane cellulaire [3]. Ces travaux considèrent les propriétés mécaniques du système constantes au cours de l’enveloppement de la NP par la membrane cellulaire. Or, d’autres études expérimentales mettent en avant des phénomènes au sein de la membrane, qui impliquent une réorganisation de celle-ci, afin de faciliter l’ingestion de la NP [4, 5, 6]. Ces phénomènes, et surtout leurs conséquences sur la modélisation mécanique de l’interaction NP-membrane (introduite Section 2), seront présentés Section 3. Une étude de sensibilité, utilisant la méthode de Morris, sera par la suite réalisée Section 4 afin d’évaluer l’influence de ces phénomènes et de leur prise en compte sur les résultats du modèle.

2 Modélisation de l’interaction nanoparticule-membrane

Une grande variété de NPs sont utilisées pour la délivrance de médicaments. Leur taille peut aller de l’échelle du nanomètre à celle du micromètre [7]. Les cellules ont un diamètre d’environ $10 \mu m$ et leur membrane une épaisseur d’environ 10 nm [8]. Les approches mécaniques proposées dans la littérature modélisent la membrane cellulaire par une ligne homogène [9, 10]. Afin que cette hypothèse soit vérifiée, la taille de la NP doit être largement supérieure à l’épaisseur de la membrane. Ce travail porte donc sur l’étude de NP ayant un rayon de 100 nm . Une illustration du rapport d’échelles entre la NP et la cellule est donnée Figure 1.

L’ensemble NP-membrane ainsi que les variables introduites sont présentés Figure 2. Ce système est étudié via une approche énergétique, qui consiste à évaluer la variation de l’énergie totale du système en fonction du taux d’enveloppement de la NP par la membrane, puis d’en déduire l’état d’équilibre. Le calcul de la variation de l’énergie totale, notée $\Delta \bar{E}$, est défini par l’équation 1, où a est le rayon de la NP et $\Delta \bar{E}_{b2}$, $\Delta \bar{E}_{b3}$, $\Delta \bar{E}_b$, $\Delta \bar{E}_{\bar{\gamma}}$ et $\Delta \bar{E}_{\bar{\sigma}}$ correspondent respectivement à l’énergie de flexion de la membrane libre (régions $\{2r + 2l\}$), à l’énergie de flexion de la zone de contact entre la NP et la membrane (région

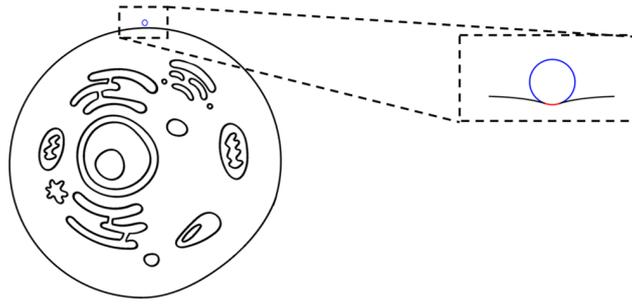


FIGURE 1 – Représentation de l'interaction NP-cellule à l'échelle de la cellule puis à l'échelle de la NP.

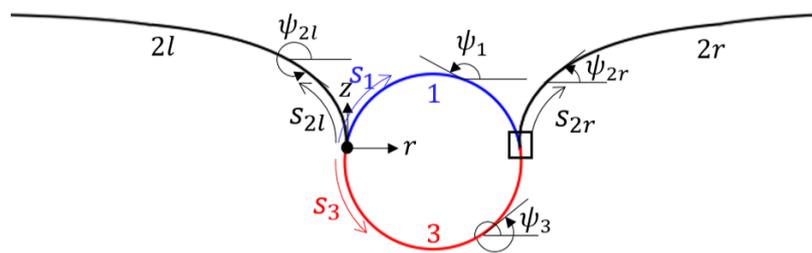


FIGURE 2 – Illustration du système de coordonnées utilisé pour décrire la géométrie de la membrane et de la NP.

3), à l'énergie de flexion totale, à l'énergie due à l'adhésion entre la NP et la membrane et à l'énergie due à la tension membranaire. L'adhésion et la tension sont respectivement approchées par les grandeurs adimensionnelles $\bar{\gamma}$ et $\bar{\sigma}$. La longueur d'arc totale de la région 3 est notée l_3 . Les longueurs des régions $2r$ et $2l$ sont identiques et notées l_2 , ainsi $l_{2r} = l_{2l} = l_2$. Les variables restantes sont présentées Figure 2. Les détails et les étapes du développement énergétique du modèle sont donnés dans [11].

$$\overline{\Delta E} = \underbrace{\frac{a}{2} \int_0^{l_2} \psi_{2r}^2 ds_2}_{\overline{\Delta E}_b} + \underbrace{\frac{a}{4} \int_0^{l_3} \psi_3^2 ds_3}_{\overline{\Delta E}_{b3}} - \underbrace{\frac{1}{4a} \bar{\gamma} l_3}_{\overline{\Delta E}_{\bar{\gamma}}} + \underbrace{\frac{1}{4a} \bar{\sigma} (2l_2 + l_3 - r_{2r}(l_2) + r_{2l}(l_2))}_{\overline{\Delta E}_{\bar{\sigma}}} \quad (1)$$

3 Prise en compte de l'adaptation mécanique de la membrane

3.1 Réorganisation membranaire et adaptation mécanique

La membrane cellulaire est constituée de deux couches de lipides amphiphiles (*i.e.* ayant une tête hydrophile et une queue hydrophobe). En plus des lipides, la membrane est aussi composée de protéines et de sucres [12]. La structure de la membrane étant fluide, l'ensemble de ces éléments peuvent se déplacer au sein de cette dernière. On observe notamment un déplacement des éléments pouvant favoriser l'adhésion (certains lipides et protéines) lorsqu'un objet du milieu extra-cellulaire entre en contact avec la membrane [4, 5].

Par ailleurs, la cellule est constituée d'un squelette dont une partie se trouve au niveau de la membrane cellulaire et est composée de filaments d'actine. Ces filaments sont aussi mobiles et tendent à rejoindre

la zone d'interaction lors du contact de la membrane avec un objet extra-cellulaire [6], réduisant ainsi sa tension localement.

3.2 Modélisation du phénomène

La réorganisation membranaire présentée ci-dessus implique une augmentation de l'adhésion et une diminution de la tension au cours de l'enveloppement d'une NP. Ces grandeurs mécaniques ont été introduites dans l'équation 1, où l'adhésion entre la membrane et la NP est notée $\bar{\gamma}$ et la tension membranaire $\bar{\sigma}$. Afin de prendre en compte l'adaptation mécanique de la membrane durant l'enveloppement, $\bar{\gamma}$ et $\bar{\sigma}$ ne seront plus considérées constantes mais variables en fonction du taux d'enveloppement de la NP, noté f . Ce taux d'enveloppement est défini comme la proportion de surface de la NP enveloppée par la membrane, d'où $f = l_3/(l_1 + l_3)$. On a donc $\bar{\gamma} = \bar{\gamma}(f)$ et $\bar{\sigma} = \bar{\sigma}(f)$. Les évolutions de ces grandeurs sont représentées par des fonctions de type sigmoïde, afin de pouvoir rendre compte d'une transition entre deux valeurs limites finies. L'évolution des sigmoïdes est décrite par trois paramètres : sa régularité, son délai et son amplitude, respectivement notées $\bar{\gamma}_R$, $\bar{\gamma}_D$ et $\bar{\gamma}_A$ pour l'adhésion, et respectivement $\bar{\sigma}_R$, $\bar{\sigma}_D$ et $\bar{\sigma}_A$ pour la tension. Le rôle des paramètres de la sigmoïde est illustré Figure 3.

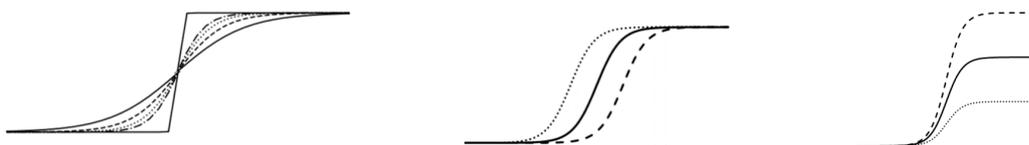


FIGURE 3 – Illustration de l'effet des paramètres sur la sigmoïde. De gauche à droite : la régularité ($\bar{\sigma}_R$ or $\bar{\gamma}_R$), le délai ($\bar{\sigma}_D$ ou $\bar{\gamma}_D$) et l'amplitude ($\bar{\sigma}_A$ ou $\bar{\gamma}_A$.)

4 Sensibilité du modèle à l'adaptation mécanique de la membrane

4.1 Introduction

Afin d'évaluer l'influence de la prise en compte de l'adaptation mécanique de la membrane sur les prédictions d'enveloppement de la NP fournies par le modèle, une analyse de sensibilité est conduite pour déterminer si les nouveaux paramètres introduits pour décrire les sigmoïdes ont une influence sur les prédictions du modèle.

L'analyse de sensibilité menée dans cette étude est une analyse de criblage, qui consiste à balayer les domaines de définition des paramètres d'entrée du modèle et d'évaluer leur effet local autour de l'ensemble des points donnés du domaine. La moyenne de ces effets, notée μ^* , permet de conclure sur l'effet de chacune des variables à partir de la méthode de Morris [13]. Ainsi, une variable ayant un μ^* faible n'aura pas d'influence sur les résultats du modèle.

4.2 Résultats

L'analyse de sensibilité, menée sur un échantillon de taille 5⁶, a mis en avant que certains des paramètres introduits par la modélisation de l'adaptation mécanique de la membrane avaient une influence sur les prédictions du modèle. Les valeurs obtenues pour chacun des paramètres sont présentées Figure 4.

Ainsi, le délai et l'amplitude des transitions de $\bar{\gamma}$ et de $\bar{\sigma}$ ont une influence sur les prédictions du modèle. On note toutefois que deux variables, qui correspondent à la régularité de la transition de $\bar{\gamma}$ et de $\bar{\sigma}$, n'ont pas d'influence puisque leur valeur de μ^* est proche de 0.

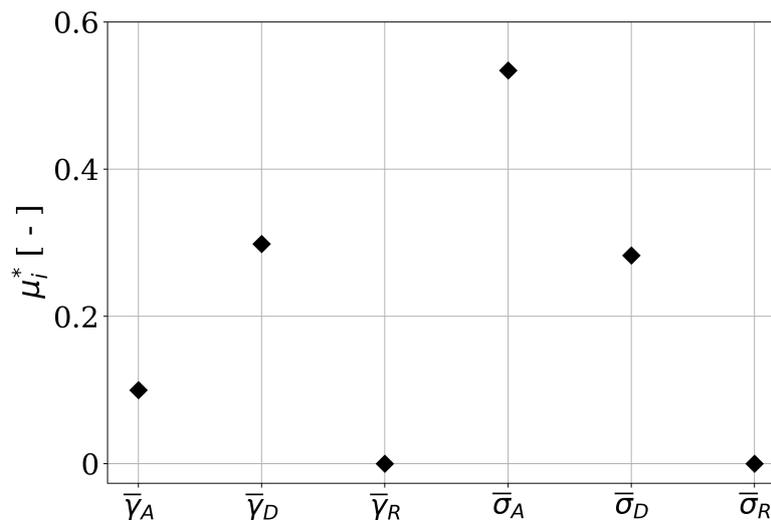


FIGURE 4 – Valeur moyenne des effets élémentaires de chacun des paramètres d'entrée.

5 Conclusion

Dans cet article, l'hypothèse d'une membrane aux propriétés mécaniques constantes durant l'enveloppement d'un objet extra cellulaire a été discutée. Un modèle permettant de prendre en compte une variation sigmoïdale de ces propriétés mécaniques a été proposé. Des paramètres ont été introduits pour prendre en compte l'amplitude, le délai et la régularité de cette variation. Une analyse de sensibilité, via la méthode de Morris, a ensuite été conduite afin d'évaluer l'influence de cette modélisation sur les prédictions d'enveloppement complet d'une NP par la membrane cellulaire. Les résultats de cette dernière étude ont mis en avant le rôle du délai et de l'amplitude de la variation, alors que la régularité n'a elle pas d'influence notable sur les résultats du modèle.

Il est donc possible de conclure des résultats précédents que la prise en compte de l'adaptation mécanique de la membrane permet une modélisation plus précise de l'enveloppement d'une NP par la membrane et qu'elle vient donc enrichir les modèles existants. Par ailleurs, la prise en compte de l'adaptation mécanique de la membrane cellulaire pourra permettre d'ajouter un élément supplémentaire pour la différenciation des cellules saines et cancéreuses. En effet, en plus d'être différenciées par leurs propriétés mécaniques initiales, elles pourront en plus être distinguées par la manière dont elles s'adaptent mécaniquement durant l'endocytose.

Enfin, l'analyse de sensibilité qui a été développée dans cet article n'est qu'une analyse préliminaire visant à déterminer si un paramètre influe sur le modèle ou non, mais qui ne permet pas de classer les paramètres en fonction de leur influence sur le modèle. Des travaux complémentaires visant à répondre à cette question sont donc en cours.

Références

- [1] Lammers, T., Kiessling, F., Ashford, M., Hennink, W., Crommelin, D., Storm, G. (2016). Cancer nanomedicine : is targeting our target ? *Nature Reviews Materials*, 1(9), 1-2.
- [2] Davis, M. E., Chen, Z., Shin, D. M. (2010). Nanoparticle therapeutics : an emerging treatment modality for cancer. *Nanoscience and technology : A collection of reviews from nature journals*, 239-250.

- [3] Ding, H. M., Ma, Y. Q. (2015). Theoretical and computational investigations of nanoparticle–biomembrane interactions in cellular delivery. *Small*, 11(9-10), 1055-1071.
- [4] Yi, X., Gao, H. (2017). Kinetics of receptor-mediated endocytosis of elastic nanoparticles. *Nanoscale*, 9(1), 454-463.
- [5] Yuan, H., Li, J., Bao, G., Zhang, S. (2010). Variable nanoparticle-cell adhesion strength regulates cellular uptake. *Physical Review Letters*, 105(13), 138101.
- [6] Staykova, M., Arroyo, M., Rahimi, M., Stone, H. A. (2013). Confined bilayers passively regulate shape and stress. *Physical Review Letters*, 110(2), 028101.
- [7] Hui, Y., Yi, X., Hou, F., Wibowo, D., Zhang, F., Zhao, D., ..., Zhao, C. X. (2019). Role of nanoparticle mechanical properties in cancer drug delivery. *ACS nano*, 13(7), 7410-7424.
- [8] Cooper, G. M., Hausman, R. E., Hausman, R. E. (2007). *The cell : a molecular approach* (Vol. 4, pp. 649-656). Washington, DC, USA. ASM press.
- [9] Deserno, M., Bickel, T. (2003). Wrapping of a spherical colloid by a fluid membrane. *EPL (Europhysics Letters)*, 62(5), 767.
- [10] Yi, X., Shi, X., Gao, H. (2011). Cellular uptake of elastic nanoparticles. *Physical review letters*, 107(9), 098101.
- [11] Iaquina, S., Khazaie, S., Ishow, É., Blanquart, C., Fréour, S., Jacquemin, F. (2022). Influence of the mechanical and geometrical parameters on the cellular uptake of nanoparticles : a stochastic approach. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, e3598.
- [12] Goñi, F. M. (2014). The basic structure and dynamics of cell membranes : An update of the Singer–Nicolson model. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1838(6), 1467-1476.
- [13] Morris, M. D. (1991). Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics*, 33(2), 161-174.