

Formation d'agrégats sanguins sous écoulement

Chaouqi MISBAH, Alexander Farutin, Mehdi Abbasi, Abdessamad Nait-Ouhra, Ananta Nayak, Suhail Rizvi, Zhe Gou

Laboratoire Interdisciplinaire de Physique (LIPHY), UMR5588, CNRS et UGA, Grenoble

Cette étude de modélisation et de simulations vise plusieurs aspects et est couplée à 3 axes expérimentaux: (i) écoulement sanguin et analyse des agrégats sanguins : ceux-ci peuvent être causés après de longs séjours en microgravité à cause de la dégradation de la couche du glycocalyx des globules rouges (GR), (ii) dysfonction endothéliale : celle-ci peut être liée à la dégradation du glycocalyx des cellules endothéliales (CE) induisant une adhésion indésirable des GR à l'endothélium, (iii) la photo-acoustique : c'est une méthode non invasive qui permet de suivre la formation d'embolies vasculaires. Un point remarquable est l'augmentation de l'activité d'une enzyme (l'amylase) lors de longs séjours spatiaux. Celle-ci dégrade la couche de glycoprotéines (communément appelée « glycocalyx ») couvrant la surface des cellules (comme les GR et les CE). Outre les aspects mécanistiques, nous avons enrichi notre modélisation par la signalisation biochimique, telle la libération de l'ATP par les GR et la signalisation du calcium par les CE, processus important dans la régulation du flux sanguin. Outre la dynamique des GR, notre activité a aussi porté sur la matière active, et en particulier la compréhension du mouvement des leucocytes (lymphocyte T, cellule clef du système immunitaire). Ce travail a retenu l'attention de la presse nationale et internationale (il a été retenu par la presse INP du CNRS, il a été qualifié comme travail exceptionnel par *Biophys. J.*, il a été commenté par la revue *Science*,)

Résultats

Dans le cadre du travail de thèse de M. Abbasi (débutée octobre 2018) grâce à une analyse systématique nous sommes arrivés à un diagramme riche de comportement. On a mis en évidence des situations où l'agrégat devient très stable même pour de fortes valeurs du taux de cisaillement (même pour une force d'adhésion physiologique). Une telle situation se produit si les propriétés des GR sont altérées, comme cela arrive dans différentes pathologies (e.g. diabète). Lors de longs séjours spatiaux les propriétés structurales et mécaniques des GR ont été rapportées¹. Il a été noté en particulier que l'activité de l'enzyme amylase est affectée, ce qui peut conduire à la dégradation du glycocalyx et rendre plus ferme l'adhésion des GR, comme montré sur la Figure 1. La figure 2 présente le diagramme de phase dans le plan (énergie d'adhésion, nombre capillaire). On discerne plusieurs phases : (i) R (rolling), le doublet est stable et fait du tumbling, (ii) FR (flexible rolling), comme un rolling mais la surface de contact oscille dans le temps, (iii) RS (rolling-sliding), le doublet fait du rolling mais les deux surfaces des GR glissent l'une sur l'autre, (iv) S (separation), le doublet finit par se séparer pour un taux de cisaillement assez fort (Ca grand). Un point remarquable est la quasi-absence de la séparation si on augmente le contraste de viscosité (Figure 2) ; la valeur du contraste choisie ($\lambda=10$) reste proche de la valeur physiologique. Ces études ont été réalisées dans des géométries simples. Une analyse dans des géométries complexes est en cours afin d'analyser des réseaux vasculaires réalistes et de proposer une image complète de la formation d'agrégats sanguins. Expérimentalement, on propose une dégradation du glycocalyx des GR et d'analyser les conséquences sur la formation d'agrégats.

¹ Markin et al. The Dynamics of Blood Biochemical Parameters In Cosmonauts During Long-Term Space Flights, *Acta Astronautica* Vol. 42., 1-8, pp. 247-253 (1998)

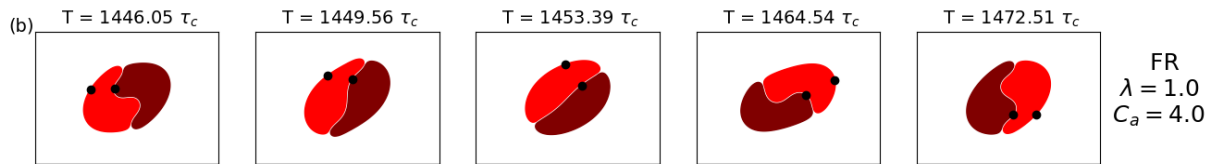


Figure 1:fff

Figure1: configuration au cours du temps d'un doublet de GR persistant

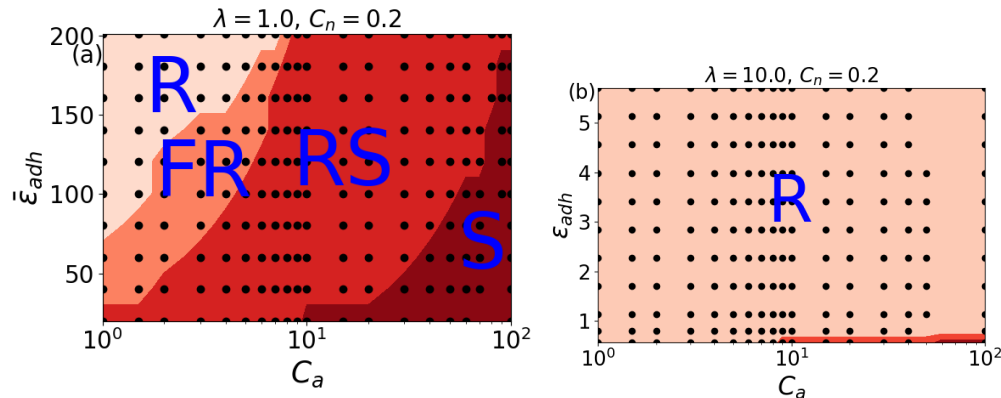


Figure 2, :R:rolling, FR: flexible rolling, RS:rolling-sliding, S:separation; à droite on note Presque l'absence de toute les phases et en particulier la phase S (absence de séparation)

Une autre grande série d'études s'est focalisée sur (i) la signalisation biochimique et couplage à la circulation, (ii) la matière active, et (iii) la compréhension du mouvement du lymphocyte T. Ce dernier travail avait été proposé suite à l'appel à idées au dernier séminaire de perspectives du CNES.

Perspectives

Nous étudions des agrégats dans des géométries complexes, développons un couplage à l'intelligence artificielle et confrontons nos résultats aux expériences. En outre nous faisons une étude systématique du couplage entre écoulement du sang et la signalisation biochimique.

References 2017

- D. Swapnil, A. Farutin et C. Misbah, Amoeboid swimming in a compliant channel , *Soft Matter*, **16**, (2020) 1599-1613.
- M.S. Rizvi, P. Peyla, A. Farutin, C. Misbah, Deformable microswimmer in an external force field , **5**, (2020) 033101.
- M. Inglebert, L. Locatelli, D. Tsvirkun, P. Sinha, J.A. Maier, C. Misbah, L. Bureau, The effect of shear stress reduction on endothelial cells: A microfluidic study of the actin cytoskeleton, *Biomicrofluidics*, **14**, (2020) 024115.
- T.S. Lin, W.F. Hu, C. Misbah, A direct Poisson solver in spherical geometry with an application to diffusiophoretic problems, *J. Comp. Phys.* (2020).
- L. Aoun et al. Amoeboid Swimming Is Propelled by Molecular Paddling in Lymphocytes, *Biophys. J.* **119**, (2020) 1157.
- L. Locatelli, M.Inglebert, R. Scrimieri, G. V. Zuccotti, L. Bureau, C. Misbah, J.A.M. Maier, High glucose and human endothelial cells: new clues from culture in 3d microfluidic chips; soumis
- M. Abbasi, H. Ez-zahraouy, A. Benyoussef, A. Farutin, C. Misbah. Erythrocyte-erythrocyte aggregation dynamics under shear flow; soumis à *Phys Rev. Fluids* (en phase révision)

Porous silica beads produced by nanofluid emulsion freezing

Mathieu Nespoulous, Mickaël Antoni, Carine Chassigneux, Renaud Denoyel

Aix-Marseille Université, CNRS, MADIREL, Marseille, France

Porous spherical particles can be obtained via the freezing of silicon oxide nanoparticle aqueous suspensions emulsified in a continuous oil phase. After two freeze-thaw cycles, nanoparticles turn aggregated into flocculated objects with microstructure that depends upon volume fraction. For low volume fractions, regular microspheres are produced while for large ones, polymorphous objects with several tens of micrometer radius show up. Electronic microscopy and mercury porosimetry are used to get insights into their typical radius, pore size distribution and structure of porous network. All exhibit mesoporosity that results from inter-nanoparticle spacing after flocculation. An unexpected macroporous domain appears which is not observed. This macroporosity is interpreted as the signature of dendrite formation during the undercooled phase right before freezing occurs.

Results

The influence of volume fraction is investigated to get insights into dispersity of the beads. Figure 1 presents typical SEM micrographs for the original suspension (*i.e.* without emulsification) and for five emulsified samples differing only by their volume fraction ϕ . Removal of water is achieved by drying. In the absence of emulsification, irregular aggregates with sharp edges are produced while for emulsified ones polydispersed beads with typical size increasing with volume fraction are evidenced. They consist of silicon oxide nanoparticles that have been aggregated by ice templating. For $\phi = 1\%$ and 2% they appear as micrometer sized spheres with radius between $1\ \mu\text{m}$ and $20\ \mu\text{m}$. For larger volume fractions, they show up as deformed spheres with radius up to few tens of micrometer. Detailed visual inspection of the images for $\phi > 2\%$ indicates that micrometer sized beads are still present and still exhibit a regular spherical geometry. Such beads are observed in all experiments and are reminiscent of the presence of sufficiently small droplets in the original emulsion for capillary forces to prevail and therefore preserve sphericity.

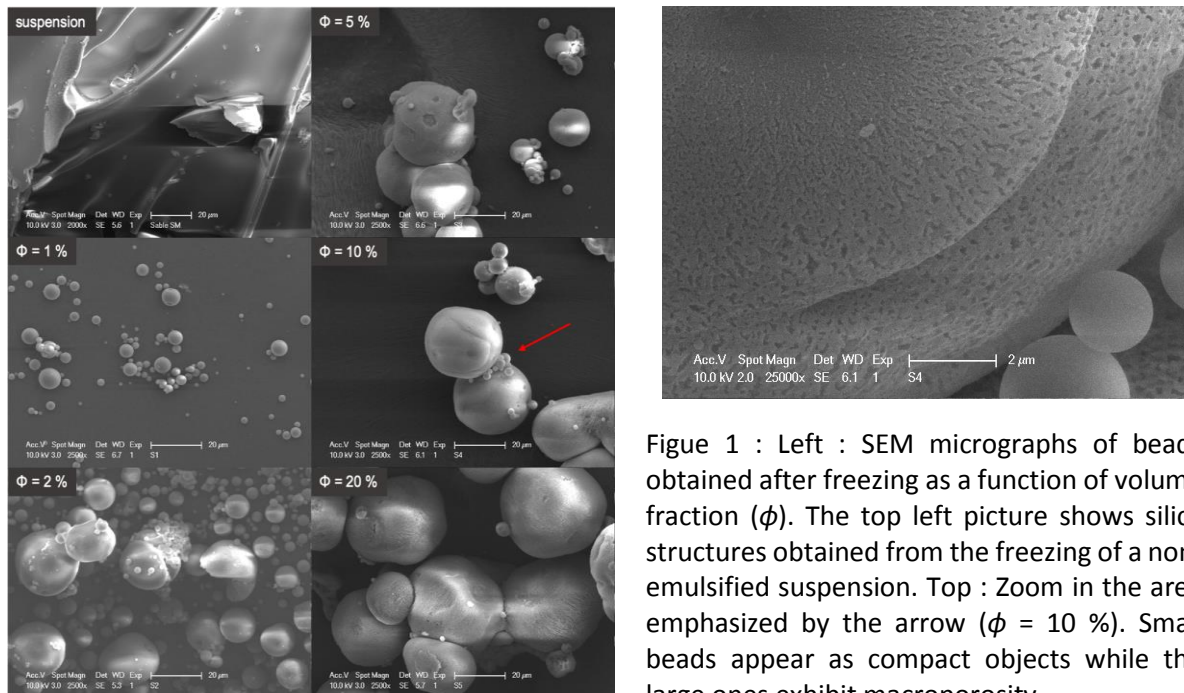


Figure 1 : Left : SEM micrographs of beads obtained after freezing as a function of volume fraction (ϕ). The top left picture shows silica structures obtained from the freezing of a non-emulsified suspension. Top : Zoom in the area emphasized by the arrow ($\phi = 10\%$). Small beads appear as compact objects while the large ones exhibit macroporosity.

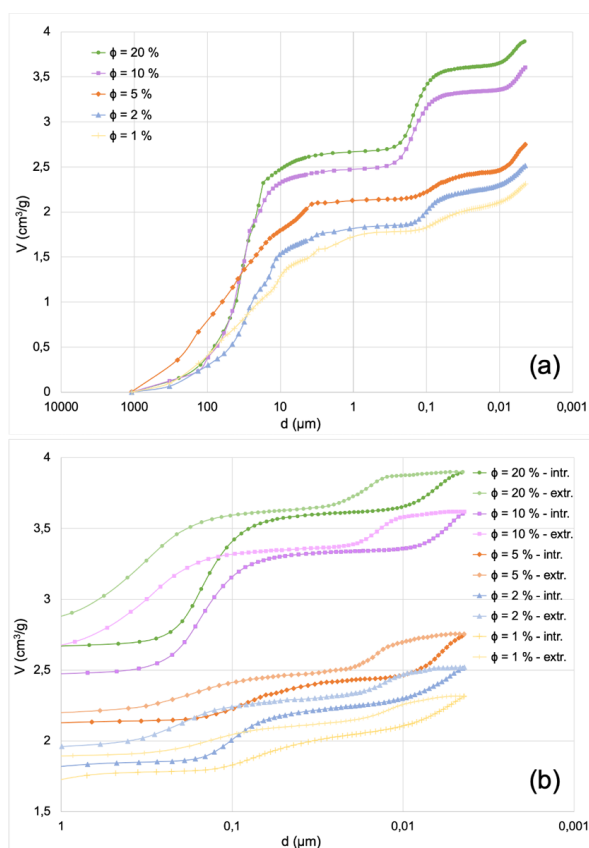


Figure 2: (a) Cumulative intruded/extruded mercury volume as a function of pore diameter d and volume fraction ϕ . (b) intrusion and extrusion curves for in the range $d < 1$ μm.

The porous volume of the beads is investigated by mercury porosimetry. Mercury intrusion curves as a function of ϕ are plotted in Figure 2 and reveal all the same three-step behavior. Using total intruded volume together with silica density and inter-bead porosity allow the calculation of the apparent bead density. It turns to decrease with ϕ . Extrusion curves are also used as they provide fundamental inputs about the topology and robustness of the porous network.

For $\phi = 10\%$ and 20% , intrusion/extrusion curves display a closure point. Beads and inter-nanoparticles porosity domains are therefore well separated and reveal a two-level hierarchical structure with porous domains filled and emptied independently. For smaller values however, the separation between the two domains is less marked. This trend demonstrates that the structure of the porous network is strongly modified and signs a change of connectivity of the network topology, in particular, smaller fraction of constrictions. The inflexion points of the mercury cumulative intrusion curves are used to compute the bead porous volume and the mean pore size as a function of ϕ . This latter displays an increasing value with ϕ .

This last result, together with the smaller fraction of constrictions in the pores geometry, confirm the key role played by droplet size in the final pore organization. As smaller droplets support more complex porous networks, other contributions like capillarity or the achievement of larger supercooling rates for nucleation, are most likely key in the overall ice templating mechanisms.

Perspectives

The improvement of the control of droplet size in the emulsification procedure is one important perspective of this work in particular for the production of materials with controlled porosity. The simple methodology employed here also opens new synthesis routes to incorporate active ingredients in porous structures, not by post modification, but by including them directly in the emulsified nanofluid before freezing. This work could therefore lead to potential innovative approaches for target applications like catalysis or drug delivery.

Acknowledgments

The authors acknowledge ESA (ESA/MAP/EDDI), CNES (project Stabilité des dispersions - mesures et modélisation) for financial support and GdR/CNRS microgravité fondamentale et appliquée.

References

- Nespoulous, M.; Denoyel, R.; Antoni, M. *Microstructure Formation in Freezing Nanosuspension Droplets*. *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 2714-2719
- Nespoulous, M., Antoni, M., Chassigneux, C., Denoyel, R., *Porous silica beads produced by nanofluid emulsion freezing*, *Microporous and Mesoporous Materials*, **2020**, 110362