

Résumé

Titre : Développement d'un modèle multi-échelle *in-silico* pour simuler la clairance mucociliaire

Résumé :

Dans les voies respiratoires, la moitié de la surface épithéliale est couverte de cils. Les cils sont des filaments motiles ressemblant à des poils animés d'un mouvement de battement périodique et asymétrique. Ils sont en grande partie immergés dans une couche de fluide semblable à de l'eau, appelée la couche périciliaire et sont couverts d'une seconde couche de fluide visqueux appelée le mucus. Leur mouvement de battement leur permet de pousser sur la couche de mucus, et ce faisant, de débarrasser la trachée des poussières et pathogènes piégés à l'intérieur. Ce processus s'appelle la clairance mucociliaire et constitue le premier mécanisme de défense des voies respiratoires contre les particules potentiellement nocives inhalées. De ce fait, tout dysfonctionnement de l'un des composants de ce mécanisme, notamment des cils ou du mucus, est à l'origine de maladies respiratoires innées comme la Dyskinésie Ciliaire Primitive (DCP), ou acquises comme la COVID-19. Dans notre travail, nous utilisons la méthode de Boltzmann sur réseau couplée à la Dynamique Moléculaire pour étudier l'efficacité de la clairance mucociliaire. Nous commençons par implémenter et optimiser un modèle phénoménologique des cils basé sur un réseau élastique, et un modèle explicite de la couche de mucus, à l'échelle mésoscopique, paramétrés pour reproduire des conditions de santé normale. Ensuite, nous étudions l'influence d'un placement irrégulier des cellules ciliées sur la surface épithéliale ou d'une distribution désordonnée de leurs directions de battement, sur la coordination du battement des cils, la dynamique du fluide environnant et la clairance du mucus. Finalement, nous introduisons des défauts dans le tapis de cils afin d'émuler des caractéristiques pathologiques. Nous examinons comment la réduction de la surface ciliée ou l'immotilité de certaines cellules ciliées, reproduisant respectivement les effets d'une infection virale ou de la DCP, affectent l'efficacité du transport de mucus.

Mots-clés : clairance mucociliaire, cils, mucus, lattice boltzmann, dynamique moléculaire, simulation

Abstract

Title: Development of an in-silico multi-scale framework to simulate mucociliary clearance

Abstract:

In the respiratory tract, half of the epithelial surface is covered in cilia. The cilia are hair-like motile filaments which exhibit a periodic and asymmetric beating motion. They are mostly immersed in a water-like layer of fluid called the periciliary layer and are covered by a second viscous layer called the mucus. Their beating motion allows them to push on the mucus layer, and in doing so, to clear the trachea of inhaled dust and pathogens trapped in it. This process is called mucociliary clearance and constitutes the first defense mechanism of the airway against potentially harmful inhaled particles. As such, any malfunction of its components, namely the cilia or the mucus, leads to a number of respiratory diseases, innate, like Primary Ciliary Dyskinesia, or acquired such as COVID-19. In our work, we use the Lattice Boltzmann Molecular Dynamics technique to study the efficiency of mucociliary clearance. We first implement and optimize a phenomenological model for the cilia, based on an elastic network, and an explicit model for the mucus layer, at the mesoscale. We then tune these models to reproduce healthy conditions. Then, we investigate the influence of an irregular spatial arrangement of cilia over the epithelial surface and of a disordered distribution of their beating directions on the coordination of the beating cilia, the dynamics of the fluid and the transport of mucus. Finally, we introduce defects in the ciliary carpet to emulate pathological features. We examine how the reduction of the ciliated surface or the immotility of some ciliated cells, reproducing the effect of viral infection or of Primary Ciliary Dyskinesia respectively, affect the efficiency of the clearance of process.

Keywords: mucociliary clearance, cilia, mucus, lattice boltzmann, molecular dynamics, simulation